Sub redacţia
CONSTANTIN N. IORDACHE

TRATAT
DE
PEDIATRIE

Editura „Gr. T. Popa", U.M.F. Iaşi

Tratat de pediatrie / sub red. Constantin N. Iordache - Iaşi:
Editura Gr. T. Popa, 2011
Bibliogr.

ISBN 978-606-544-046-3

I. Iordache, Constantin (sub red.)

616-053.2

Redactor de carte: Dr. Alina-Costina Luca

Referenţi ştiinţifici:
Prof. Univ. Dr. Marin Burlea, Preşedintele Societăţii Române de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Prof. Univ. Dr. Coriolan Ulmeanu, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Prof. Univ. Dr. Ioan Tansanu, academician – Academia de Ştiinte New York

Acest tratat a apărut cu sprijinul financiar al
S.C. VAVIAN PHARMA S.R.L.

Editura „Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

LISTA AUTORILOR

Asist. Univ. Dr. **Dana Anton**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Conf. Univ. Dr. **Constantin Ailioaie**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Prof. Univ. Dr. **Doina Azoicăi,** medic primar epidemiologie, Doctor în ştiinţe medicale, Decan Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Prep. Univ. Dr. **Genoveva Bălănică**, medic specialist pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Asist. univ. Dr. **Laura Bozomitu**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Asist. univ. Dr. **Elena Emanuela Braha**, medic primar genetică medicală, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Prof. Univ. Dr. **Marin Burlea**, medic primar pediatrie, medic primar gastroenterologie, doctor în stiinte medicale, sef clinica V Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi, Preşedinte Societatea Română de Pediatrie

Prep. univ. Dr. **Irina Ciomaga**, medic specialist Medicină de familie, medic rezident Pediatrie, doctorand, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Conf. Univ. Dr. **Eugen Cîrdei**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Asist. univ. Dr. **Smaranda Diaconescu**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Conf. Univ. Dr. **Georgeta Diaconu**, medic primar Pediatrie, medic primar neurologie, Doctor î medicale, sef clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaş

Conf. Univ. Dr. **Doina Felea**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universi Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Şef lucrări Dr. **Laura Florescu**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Univers Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa” Iaşi

Asist. Univ. Dr **Alina-Costina Luca**, medic primar Pediatrie, medic rezident Cardiologie, Doctor în ştiinţe medicale, Coordonator Sectie Cardiologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Asist. univ. Dr. **Valeriu Lupu**, medic specialist pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Conf. Univ. Dr. **Ingrith Miron**, medic primar Pediatrie, supraspecializare hemato-oncologie , Doctor în ştiinţe medicale, sef clinica IV Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Dr. **Ştefana-Maria Moisă**, medic specialist Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria" Iaşi.

Andreea Monica Nistor – student Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Şef lucrări Dr. **Nicolai Nistor**, medic primar Pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Asist. Univ. Dr. **Carmen Oltean**, medic primar Pediatrie, medic specialist diabetologie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Dr. **Gabriela Păduraru**, medic rezident Pediatrie, doctorand Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Şef lucrări Dr. **Corneliu Paiu**, medic primar anestezie terapie intensivă, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

Prep. Univ. Dr. **Aniela Luminiţa Rugină**, medic rezident Pediatrie, doctorand Universitatea de ă şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

niv. Dr. **Aurica Rugină**, medic primar Pediatrie, medic specialist alergologie şi imunologie Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

niv. Dr. **Cristina Rusu**, medic primar Pediatrie, medic primar genetica medicală, Doctor în edicale, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi

niv. Dr. **Laura Trandafir**, medic primar pediatrie, Doctor în ştiinţe medicale, Universitatea de ă şi Farmacie „Grigore T. Popa" Iaşi.

Prefaţă

Tratatul de Pediatrie, Coordonator Conf. Dr. Constantin Iordache se înscrie în seria de manuale ale Şcolii de Pediatrie Ieşene şi reprezintă o importantă verigă în procesul de formare continuă necesar studenţilor, medicilor rezidenţi, doctoranzi, precum şi reţelei de asistenţă ambulatorie (medici de familie, pediatrii din ambulator) şi medicilor din secţiile de Pediatrie din spitale.

În cele 16 capitole ale tratatului, şefii celor 5 clinici de Pediatrie redau date clasice şi actualităţi rezultate din actul didactic, cercetarea ştiinţifică şi practica clinică, toate fiind rodul activităţii de asistenţă supraspecializată în componentele clinice din 10 secţii (compartimente) înfiinţate în ultimele 2 decenii.

Aceste date confirmă valoarea pediatriei ieşene recunoscută şi căreia autorii şi coautorii actualului tratat o autentifică şi-i menţin meritele. Conţinutul entităţilor patologiei copilului şi adolescentului sunt prezentate didactic, dar folosindu-se şi de actualităţi rezultate dintr-o bibliografie bogată formată din reviste, tratate, etc, dovedite ca deosebite, fie româneşti, fie străine.

Tratatul pe care îl prefaţez mă onorează şi pe mine prin activitatea desfăşurata de aproape 6 decenii în municipiul Iaşi.

Consider că valoarea acestui tratat va conduce în practică la îmbunătăţirea actului medical privind starea de sănătate a populaţiei sub vârsta de 17 ani, tratat de care este nevoie în Moldova şi întreaga ţară.

Ţin să aduc mulţumiri şi îmi exprim respectul cuvenit D-lui Conf. Dr. Constantin Iordache, pentru meritele sale deosebite, continui în actul ştiinţifico-didactic şi clinic, ca Şef al Clinicii I Pediatrie, precum şi coautorilor celor 16 capitole.

Cum e firesc, din partea celor care folosesc Tratatul, se aşteaptă propuneri care vor fi analizate în următoarea ediţie.

PROF. UNIV. DR. IOAN TANSANU,
ACADEMICIAN
ACADEMIA DE ȘTIINȚE NEW YOR

Cuprins

I. VACCINOLOGIA: PREZENT ȘI VIITOR

DOINA AZOICĂI

Trăind într-o lume caracterizată prin diversitate şi dinamismul proceselor biologice avem şansa sau uneori riscul, să fim contemporani fenomenelor care pot schimba atât viaţa fiecărui individ în parte dar şi a întregii colectivităţi.

Omul prin particularităţile care-l diferenţiază de celelalte entităţi respectiv prin inteligenţă, conştient, capacitatea de decizie şi acţiune contribuie la modificarea naturii într-o formă alertă şi continuă, chiar până la limitele echilibrului ecologic. (1)

Necesitatea adaptării eficiente la condiţiile de ambient pentru asigurarea supravieţuirii speciei umane l-au făcut pe om să progreseze în domeniul cunoaşterii şi să depăşească de multe ori barierele spaţiului fizic sau mental. Fiind integrat într-un ecosistem complex multe dintre evenimentele care au constituit o dovadă a evoluţiei speciei umane au reprezentat o cauză de dezechilibru pentru alte specii, printre care cele care întregesc lumea microorganismelor.

Această confruntare continuă dintre organismele superioare şi microorganisme a fost marcată, în decursul timpului, atât de victorii cât şi înfrângeri de o parte şi de alta a celor doua lumi (2).

Urmărind logica teoriei lui Abdel Omran cu privire la etapele tranziţiei epidemiologice vom putea înţelege că ceea ce considerăm noi ca un pas înainte în domeniul cunoaşterii prin progresul ştiinţelor medicale este o consecinţă a necesităţii de supravieţuire a omului (3).

De la prima etapa numită “etapa pestilenţei” dominată de riscurile majore determinate de lipsa mijloacelor eficiente de apărare ale omului în faţa naturii sau ameninţărilor generate de agresivitatea germenilor marcând în prezent intrarea într-o etapă pe care o considerăm superioară, cea de a cincea.

Dacă în etapele intermediare patologia infecţioasă a fost aparent ţinută sub control prin descoperirile remarcabile ale structurii microorganismelor, a mecanismului bolii şi a terapiilor etiologice, asistăm astăzi la fenomenul de emergenţă sau reemergenţă a bolilor infecţioase explicat de potenţialul adaptativ şi evolutiv al germenilor.

În această scară evolutivă a tranziţiei epidemiologice, alături de beneficiile terapiilor anti-microbiene se situează utilizarea vaccinurilor care pe lângă eficienţă au o importantă calitate morală cea de a acţiona prevenţional înainte de instalarea dezechilibrului, a bolii sau incapacităţii.

Succesele teoretice şi practice în domeniul vaccinurilor şi vaccinării au devenit atât de vaste şi cu beneficii esenţiale atât medicale cât şi sociale sau economice încât acest domeniu s-a dezvoltat şi individualizat, dovedind atributele unei noi ştiinţe medicale, denumită **vaccinologie.** (4)

De la primele încercări de imunizare activă a organismului prin metoda variolizării în prezent tindem să atingem deziteratul obţinerii “vaccinului ideal” definit a fi acela care **conţine o substanţă puternic antigenică, cu eficacitate totală, într-o singură inoculare, neproducând reacţii adverse de nici un fel, determinând o protecţie postvaccinală puternică şi durabilă, chiar pentru toată viaţa, la 100% dintre receptori.**

Stabilirea acestei ţinte în domeniul prevenţiei bolilor infecţioase nu este doar un proiect bazat pe modelări teoretice, deoarece există numeroase argumente pentru care considerăm că suntem aproape de realizarea lui în practică:

- eradicarea variolei, aducerea în etapa de eradicare a poliomielitei, punerea sub control a numeroase boli;
- progresele realizate în biologia moleculară şi ingineria genetică;

- evoluţia ştiinţelor medicale prin posibilităţile actuale ale cercetării fundamentale ca un element important în cunoaşterea de noi structuri sau mecanisme şi a cercetării clinice în verificarea şi demonstrarea ipotezelor cu privire la eficienţa, eficacitatea şi tolerabilitatea vaccinurilor.

Odată cu reducerea impactului determinat de unele boli infecţioase prin eradicare sau limitarea răspândirii la nivelul unor fenomene de tip sporadic, complianţa populaţiei la programele extinse de vaccinare a scăzut treptat. Posibilitatea renunţării la administrarea sistematică a unor vaccinuri a fost descurajată de exemplele generate de reemergenţa bolilor ca urmare a lipsei unei acoperiri vaccinale optime.

Un exemplu elocvent este reprezentat de epidemia de diterie din Federaţia Rusă, când au fost înregistrate 157.000 de cazuri şi 5000 de decese în perioada 1990-1998 (5).

În cazul Japoniei, întreruperea vaccinării anti-tuse convulsivă ca urmare a reacţiilor adverse înregistrate în urma imunizării cu vaccinul celular a dus la producerea a 400.000 de cazuri de boală şi aproximativ 200 de decese în perioada 1976-1983. în 1981 componenta reactogenă a vaccinului a fost înlocuită astfel că administrarea noului vaccin acelular ceea ce a restabilit situaţia, fapt demonstrat prin declinul bolii la 400 cazuri de tuse convulsivă şi 5 decese în 1988 (6,7).

Campanile sistematice ale unor grupări opozante ideii de vaccinare prin diverse modalităţi de răspândire a informaţiilor pentru descurajarea acceptării măsurilor de imunizare a copiilor, mai ales în ţări în care standardul economic scăzut a făcut imposibilă urmarea unei strategii coerente şi corecte de informare şi de imunizare a populaţiei au avut consecinţe nefavorabile prin crearea golurilor imunitare ceea ce poate crea premisele reemergenţei bolilor aflate sub control, inclusiv prin măsurile de prevenţie specifică.

În contextul apariţiei controverselor legate de siguranţa unor produse vaccinale nou promovate pe fondul scăderii complianţei populaţiei sănătoase la schemele de imunizare, atât în copilărie cât şi la vârsta maturităţii, a fost necesară formularea principiilor etice care guvernează politica de sănătate publică actuală în ceea ce priveşte prevenţia prin vaccinare:

1. Trebuie vizate pentru a fi prevenite prin vaccinare bolile infecţioase grave;
2. Fiecare vaccin trebuie să fie sigur şi eficient;
3. Riscul asupra indivizilor trebuie minimizat;
4. Raportul risc / beneficiu al programului trebuie să fie favorabil comparativ cu programele alternative,
5. Beneficiile şi riscurile trebuie corect distribuite;
6. Participarea voluntară trebuie să constituie un scop principal în aplicarea imunizării;
7. Încrederea populaţiei trebuie să fie preţuită şi protejată (8).

1. Bolile preventibile prin vaccinare la nivel mondial

De la începutul secolului se remarcă importante schimbări în ceea ce priveşte starea de sănătate la nivel mondial. Creşterea speranţei de viaţă la 69 de ani pentru femei şi 65 de ani pentru bărbaţi, cât şi scăderea sub 10 milioane a numărului de decese la copilul sub 5 ani, sunt indicatori care înregistrează o ameliorare semnificativă a condiţiilor de viaţă. (Fig. 1).

Principalele cauze de deces prin boli preventibile prin vaccinare, subliniază importanţa continuării strategiilor prin programe extinse de imunizare şi soluţionarea problemelor legate de accesibilitatea unui procent cât mai mare de persoane la vaccinurile moderne, cu un număr crescut de componente antigenice şi imunogenicitate superioară, la un nivel de tolerabilitate maximă (Fig.2).

Toate ţările lumii deţin programe de vaccinare în care copiii primesc vaccinurile recomandate de OMS, care protejează pentru cel puţin 8 cauze majore de îmbolnăvire: tuberculoza, difteria, tetanosul, tusea convulsivă, poliomielita, rujeola, hepatita virală B şi infecţiile cu *Haemophilus influenzae* tip b. Aceste vaccinuri permit evitarea a mai mult de 2,5 milioane de decese anual la copiii sub 5 ani.

În prezent peste 100 de milioane de copii sub vârsta de 1 an primesc în fiecare an cele 3 doze de vaccin anti-difterie, tetanos, tuse convulsivă (DTP) care sunt necesare pentru imunizarea primară.

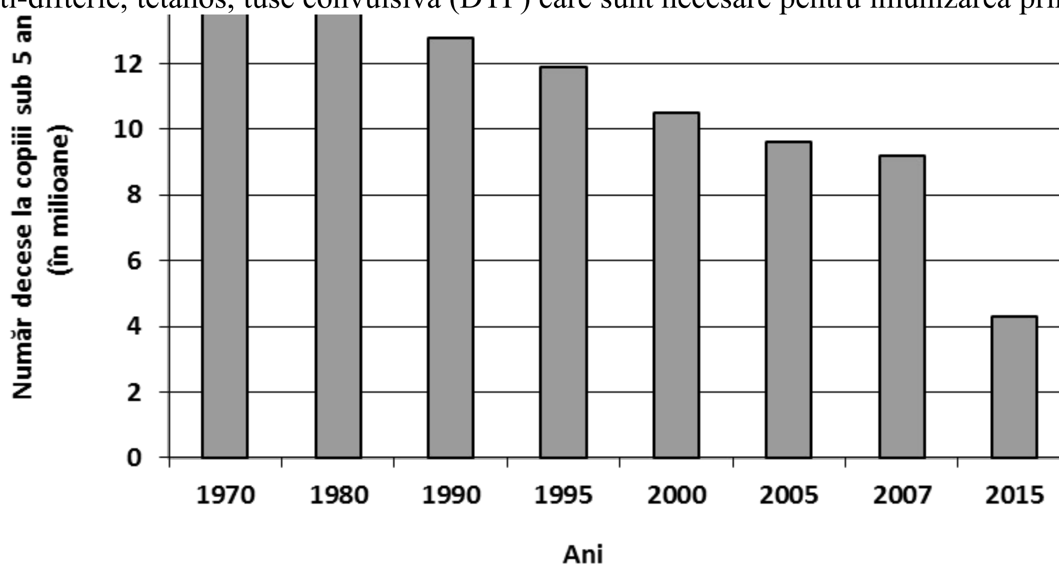


Fig. 1. Tendinţa mortalităţii la copiii sub 5 ani la nivel mondial (9)

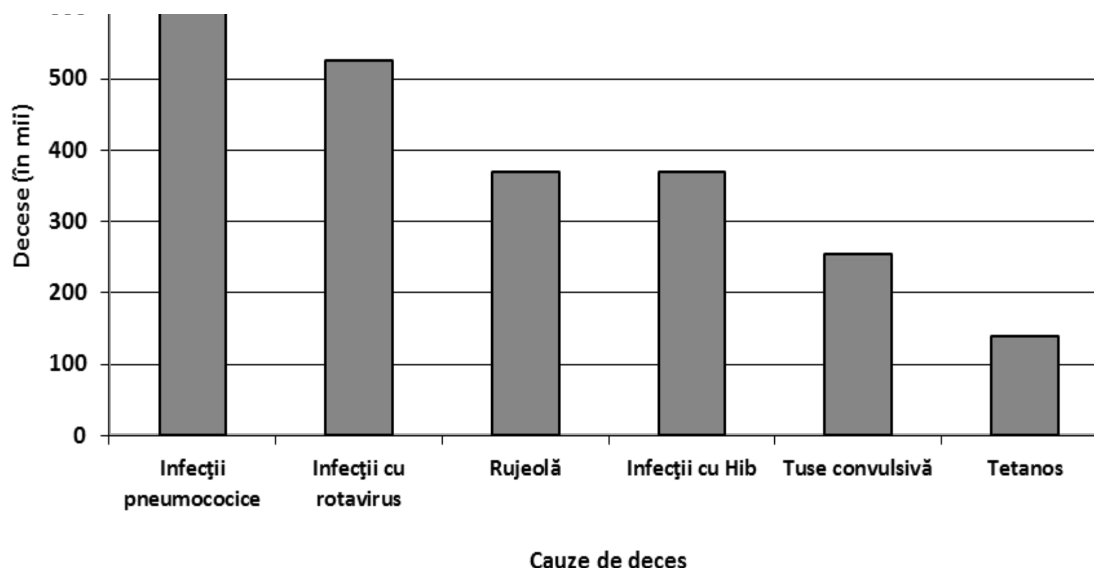


Fig. 2. Principalele cauze de deces evitabile prin vaccinare la copiii sub 5 ani, în 2004 (9)

Cu toate eforturile de creştere a acoperirii vaccinale cu aceste componente antigenice de bază, 24 de milioane de copii au rămas neimunizaţi reprezentând 10 % dintre copiii < 1 an din ţările în dezvoltare şi 2% în cele industrializate.

În ultimele două decenii, noi preparate vaccinale asigură o protecţie de bună calitate împotriva a trei microorganisme: pneumococ, rotavirus şi papiloma virus uman (HPV). Infecţia cu HPV provoacă

decese premature ca urmare a implicarii sale de tip cauzal în producerea cancerului de col uterin instalat la vârste tinere, iar infecţiile cu pneumococ sau rotavirus determină 1,3 milioane de pierderi de vieţi, la copii sub 5 ani (12% din total decese la această grupă de vârstă).

O estimare a OMS apreciază faptul că printr-o politică eficientă, acoperirea vaccinală la nivel mondial va atinge valori de până la 90 % şi astfel se vor putea evita până în anul 2015 mai mult de 1 milion de decese la vârsta copilăriei.

Impactul strategiilor de vaccinare, este impresionant chiar dacă uneori cifrele reprezintă doar o estimare care poate aduce informaţii parţiale:

- numărul deceselor prin rujeolă a scăzut cu 75% în perioada 2000-2007 (de la 750.000 la 197.000) iar cazurile cu invalidităţi definitive (surditate, cecitate, tulburări psihice) consecutive bolii au diminuat;
- în 1998 poliomielita era endemică în 125 de ţări, provocând paralizii la 350.000 de copii anual (1000 de cazuri pe zi). În anul 2007 boala a fost considerată ca eradicată în trei din cele şase Regiuni OMS (Americi, Europa, Pacificul occidental), pentru ca în 2009 virusul poliomielitic sălbatec să fie identificat în doar 4 ţări endemice: Afganistan, India, Nigeria şi Pakistan.
- rubeola a beneficiat de strategii ţintite care vizau eliminarea în regiunea Americilor, ceea ce a generat o scădere a numărului de cazuri declarate de pậna la 98% în perioada 1998-2006.
- în anul 2000, 135 ţări au declarat eliminarea tetanosului neonatal iar în 2004 numărul anual de decese prin tetanos la nivel mondial a scăzut la 128.000 faţă de 790.000 în 1988 (Tabelul I). (9)

Tabelul I.
Profilul mondial al morbidităţii prin boli preventibile prin vaccinare (după OMS)(9)

Boala	Număr cazuri		
	1990	2000	2007
Difteria	23.864	11.625	4.273
Tusea convulsivă	476.377	190.476	161.861
Parotidita	-	544.093	407.787
Poliomielita	23.366	2.971	1.385
Rujeola	1.374.083	852.937	280.771
Rubeola	-	671.286	196.506
Sindr. rubeolic congenital	-	181	225
Tetanosul neo-natal	25.293	16.943	6.086
Tetanosul (total cazuri)	64.378	64.378	19.867

2. Aspecte de imunologie practică

Apărarea antiinfecţioasă a organismului se realizează prin asocierea a două categorii de mecanisme biologice complexe şi anume *rezistenţa antiinfecţioasă nespecifică* şi *rezistenţa antiinfecţioasă specifică.*

Rezistenţa antiinfecţioasă nespecifică este capacitatea organismului de a se opune într-o anumită măsură pătrunderii şi multiplicării unor organism vii în organismul uman. Componentele rezistenţei nespecifice sunt reprezentate de bariera cutaneo-mucoasă, cito-tisulară şi umoral sangvină. (10)

Bariera cutaneo-mucoasă exercită rol protector nespecific prin integritatea morfologică a tegumentelor şi mucoaselor, descuamarea lor fiziologică, pH-ul acid, secreţiile fiziologice (secreţia sudorală, lacrimi, salivă, mucus), activitatea aparatului ciliar, peristaltism, flora comensală etc. Mucusul, prin mucinele pe care le conţine, împiedică araşarea microorganismelor la glicoproteinele membranei celulare. Microbiocenozele locale de la nivelul cavităţii naturale (bucală, vaginală, etc.) sunt constituite din specii comensale care împiedică dezvoltarea populaţiilor patogene. Proteazele din

tractul digestiv au acţiune anti-bacteriană prin degradarea proteinelor. Pepsina acţionează la pH de1, iar bacteriile acidofile vor fi distruse de către proteazele din prima porţiune a intestinului subţire sau ulterior vor intra în competiţie pentru nutrienţi cu microorganismele nepatogene din intestin.

Bariera cito-tisulară este realizată prin reacţia inflamatorie, reacţia febrilă, fagocitoza, producerea de interferoni etc. Neutrofilele sunt atrase local de substanţele chemotactice, aderă la suprafaţa celulelor endoteliale ale vaselor sangvine şi prin diapedeză trec de ţesuturi. Echipamentul enzimatic lizozomal poate distruge bacterii Gram-pozitive, Gram-negative, fungi şi unele virusuri cu anvelopă.

Eozinofilele (rol major în apărarea faţă de paraziţi) sunt implicate în procese inflamatorii prin efectele citotoxice ale conţinutului granulelor şi prin eliberarea unor mediatori chemotactici care atrag alte celule la locul inflamaţiei.

Bazofilele şi mastocitele participă la procese patologice alergice, eliberând din granule mediatori chimici ce duc la declanşarea unor procese inflamatorii sau de hipersensibilitate (heparina, histamina, factori chemotactici, SRS-A, enzime proteolitice etc.).

Trombocitele pe lângă rolul important în coagulare, sunt implicate şi în procese inflamatorii prin agregarea la suprafaţa endoteliilor lezate, eliberarea de substanţe chemotactice (atrag polimorfonucleare) şi activarea sistemului complement.

Macrofagele, pe lângă realizarea fagocitozei, secretă citokine chemotactice (IL-1, TNF, IL-6, IFN-α), unii factori ai coagulării (IX, X, V, VII), lipaze, timozina, eritropoetina etc. şi au funcţie imună prin prezentarea de antigen, producere de citokine cu rol în stimularea proliferării şi diferenţierii limfocitelor.

Celulele NK distrug celulele tumorale, infectate viral, sau chiar baccterii itolate, fungi, paraziţi, fără restricţie legat de conplexul major de histocompatibilitate.

Bariera umoral sangvină este asigurată prin sistemul complement, lizozim, lizine, opsonine naturale, properdină, spermină etc. factorii umorali sunt prezenţi în sânge, limfă, lichid articular, lichid cefalorahidian şi în diferite secreţii ca lapte, salivă, lacrimi.

Eficacitatea umorală a rezistenţei nespecifice este dependentă de integritatea fiziologică a sistemului nervos şi endocrin, a aparatului circulator, respirator, digestiv şi excretor, adică de fiziologia întregului organism. Toţi factorii care pot influenţa homeostazia organismului (alimentaţie, vârsta, sex, stress, boli cronice) pot afecta şi funcţionalitatea individuală a rezistenţei nespecifice.

Rezistenţa specifică antiinfecţioasă reprezintă proprietatea organismului de a fi protejat faţă de o anumită boală atunci când intreracţionează cu agentul etiologic infecţios respectiv. Rezistenţa specifică poate să fie înnăscută sau dobândită în cursul vieţii.

Rezistenţa specifică moştenită (înnăscută) include *rezistenţa specifică naturală* (de specie) care conferă protecţie faţă de îmbolnăviri determinate de microorganisme patogene specifice altor specii animale, *rezistenţa relativă* derivată din anumite caracteristici ereditare (rezistenţa faţă de malarie a bolnavilor cu anemie falcipară) sau ecologice (rezistenţa antiamarilă mai mare a populaţiei africane de culoare faţă de europeni datorită contactelor repetate în mediul lor de viaţă cu virusuri înrudite cu cel amaril) ale unor persoane şi *rezistenţa moştenită transplacentar*.

Rezistenţa specifică dobândită (câştigată) în cursul vieţii se poate instala *natural* prin suportarea infecţiei (manifestă clinic sau subclinic) sau *artificial* prin imunizare activă şi/sau pasivă.

Funcţie de celulele răspunzătoare şi de efectorii imunităţii, răspunsul imun specific poate să fie *umoral* sau *celular*.

Vaccinul este un preparat antigenic derivat dintr-un agent patogen specific sau puternic înrudit cu acesta, capabil să inducă, la un subiect receptiv, un răspuns imunitar protectiv faţă de agresiunea microbiană.

Vaccinoprevenţia este operaţiunea în cadrul căreia persoanele sau grupurile receptive la acţiunea unui agent patogen primesc, într-o anumită schemă, dozele necesare de antigen pentru a le conferi protecţie specifică. (1)

Numărul diverselor preparate biologice folosite în prezent ca mijloace de prevenţie specifică a bolilor infecţioase creşte an de an, cuprinzând nenumărate variante, rezultate fie din folosirea unor procedee de producţie diferite, fie numai din asocierea a două sau mai multe componente.

Multiplele aspecte privind cunoaşterea fenomenelor implicate în producerea stării de rezistenţă antiinfecţioasă au fost în mare parte elucidate, cunoscându-se astăzi că în urma pătrunderii antigenelor în organism şi a relaţiei lor cu celulele sistemului imunologic competent se produc anticorpi umorali sau/şi celule specializate care constituie suportul reacţiilor de apărare specifică.

Asfel, antigenele infectante, captate de către macrofage, eliberează stimuli specifici care sunt transmişi la anumite limfocite selecţionate. Aceste limfocite se multiplică şi se diferenţiază în două mari categorii: unele timodependente asigură imunitatea celulară care este la originea procesului de sensibilizare de tip întârziat, în timp ce alte limfocite, independente de timus, se diferenţiază în plasmocite, participând la sinteza imunoglobulinelor responsabile de imunitatea umorală. Gamaglobulinele sunt constituienţi proteici ai plasmei. Aproape în totalitatea lor, gamaglobulinele constituie suportul funcţiei de anticorp care ia naştere în organism în cursul vieţii, sub influenţa diverselor antigene.

Luând în consideraţie mobilitatea electroforetică a proteinelor şi tipul de lanţuri polipeptidice, se foloseşte termenul de imunoglobuline (Ig) pentru cele 5 clase de globuline IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

Funcţia de anticorpi specifici se întâlneşte îndeosebi la primele trei clase de Ig ale serului imun faţă de cel normal, care conţin Ig, fără a prezenta activitate de anticorpi.

Funcţia de anticorp a Ig diferă de tipul, momentul apariţiei şi condiţiile de formare a acestora.

Fetusul este în măsură de a-şi sintetiza, foarte curând după formare, unele clase de anticorpi. S-au putut decela urme de IgM din a 10-a săptămână de viaţă fetală şi o cantitate foarte redusă de IgG, începând din săptămâna a 12-a. După naştere, cantitatea de IgM creşte rapid pentru ca, mai târziu, în săptămâna a treia şi a patra de viaţă, să înceapă sinteza de IgG şi IgA.

Imunoglobulinele materne sunt capabile să traverseze placenta, îndeosebi în al treilea trimestru de sarcină, fapt atribuit unei creşteri bruşte a permeabilităţii placentare pentru IgG. Prin urmare, Ig prezente în circulaţie, la naştere, sunt prioritar IgG de origine maternă. Acestea sunt constituite, în mod esenţial, din anticorpi antibacterieni şi antivirali care au un rol protector major în primele 6 luni de la naştere.

În anumite cazuri, anticorpii amintiţi pot să inhibe răspunsul imunitar indus de vaccinare. Asfel, de exemplu, vaccinarea antirujeolă, practicată înaintea vârstei de 9-12 luni, conferă doar o protecţie parţială. Pentru a învinge efectul neutralizant al anticorpilor materni să se utilizeze vaccinuri puternic antigenice.

Pe de altă parte, imunitatea celulară este aptă de a se dezvolta la nou-născut încât unele imunizări, cu vaccinuri vii atenuate, ca de exemplu vaccinul antituberculoză, pot fi practicate, cu succes, încă de la naştere.

Modul de apariţie a anticorpilor umorali sau a celulelor cu funcţii antimicrobiene diferă după cum este vorba de contactul primar sau contactul secundar al organismului cu antigenul. În primul caz, răspunsul imunitar primar apare după o perioadă de latenţă variabilă, titrul anticorpilor creşte treptat, atinge o valoare maximă, după care urmează o descreştere lentă care poate continua până la dispariţia completă a acestora. Configuraţia evoluţiei curbei anticorpilor este dependentă de tipul, cantitatea, calea de administrare, numărul de administrări al antigenului, ca şi de natura anticorpilor (IgA, IgG, IgM).

La adult, răspunsul primar la un stimul antigenic are loc iniţial, predominant prin IgM, celelalte clase IgG şi IgA apar, în mod evident, ulterior.

În cazul contactului secundar, repetat cu acelaşi antigen, mecanismele imunitare vor putea fi mai uşor repuse în funcţie, iar natura răspunsului imunitar secundar va depinde de structura ce au avut-o anticorpii obţinuţi în cadrul răspunsului imunitar primar. Răspunsul cel mai bun va fi cel care va permite obţinerea de anticorpi IgG.

Durata persistenţei anticorpilor în serul sangvin, după o imunizare activă naturală (trecerea prin boală) sau artificială (vaccinare), este produsul unui echilibru între rata de metabolizare normală a globulinelor şi sinteza de imunoglobuline. După unele boli infecţioase, anticorpii pot persista toată viaţa, dar în cazul imunizării artificiale, existenţa acestora are durate variabile. Prezenţa anticorpilor în organism pentru perioade lungi de timp poate fi urmarea persistenţei unei cantităţi mici de antigen, cât consecinţa întreţinerii producerii de anticorpi de către celulele imunocompetente, stimulate iniţial.

În unele cazuri, creşterea titrului anticorpilor existenţi are loc ca urmare a unor "reacţii anamnestice". În aceste cazuri, stimulul poate fi reprezentat şi de un antigen diferit de primul, dar care prezintă în structura sa unele fracţiuni comune cu ale primului antigen.

În practică, ţinem seama de faptul că prima inoculare de antigen (**vaccinarea primară**) este capabilă să inducă un răspuns imun dar acesta nu este suficient de puternic, titrul anticorpilor scăzând după un timp relativ scurt, sub limita protectoare.

Administrările repetate, la intervale convenabile, ale antigenului (**vaccinarea secundară**) cresc titrul anticorpilor serici şi prelungesc durata sintezei, ceea ce duce la realizarea unui grad înalt de protecţie, precum şi la păstrarea memoriei imunologice. În cazul imunizărilor care duc la un răspuns imunitar celular, administrările sunt de cele mai multe ori unice sau la mari distanţe unele de altele, memoria imunologică fiind păstrată, teoretic, toată viaţa.

În urma vaccinării primare cu virusuri omorâte sau vii atenuate, primele imunoglobuline care apar, chiar după a treia zi, sunt IgM şi acestea ating un nivel maxim în a doua sau a treia săptămână, după care dispar. IgG apar câteva zile mai târziu, atingând maximul în a 5-a săptămână şi persistă la un titru constant, timp de mai multe săptămâni, apoi scad lent în decursul anilor. Refacerea nivelului lor protectiv se va realiza prin revaccinări (vaccinări secundare, rapeluri). IgA serice, al căror rol nu este suficient de bine precizat, nu ating niciodată titruri foarte ridicate.

Se acordă o atenţie deosebită şi valorii protective ce o pot avea anticorpii secretaţi la nivelul mucoaselor. Astfel, rolul protector decisiv îl au îndeosebi anticorpii IgA 11 S-secretorii care, în cazul prezenţei lor pe mucoasa digestivă, rezistă la acţiunea proteolitică a secreţiilor intestinale, pe când anticorpii IgG, IgM şi IgA 7S, sunt uşor distruşi. Printr-un mecanism asemănător este protejată, prin IgAs, şi mucoasa căilor respiratorii.

Anticorpii IgA secretori, enzimorezistenţi, sunt suficienţi pentru a exercita un efect protector local. Aceste considerente sunt luate în seamă în încercările de imunizare locală, de exemplu, în unele infecţii virale.

3. Natura antigenului şi modalităţile de preparare a vaccinurilor

Numeroasele descoperiri din domeniul microbiologiei, imunologiei, fizicii, chimiei, biologiei moleculare şi a ingineriei genetice au creat condiţii, nebănuite în trecut, pentru ameliorarea tehnologiilor de obţinere a antigenelor şi de preparare a vaccinurilor.

Vaccinurile preparate din agenţi omorâţi (cu virulenţă neutralizată) au fost şi sunt utilizate pe scară largă, fiind reprezentate de produse obţinute din particule bacteriene sau virale totale la care, prin diverse procedee fizice sau chimice, s-a realizat eliminarea (neutralizarea) selectivă a infecţiozităţii cu menţinerea, nemodificată, a proprietăţilor imunogene.

Procedeele clasice de înlăturare a virulenţei ("inactivare"), folosind fenolul, formaldehida, mertiolatul etc., deşi foarte utile în practică, au fost aplicate fără o bază ştiinţifică riguroasă. În prezent, "inactivatorii" utilizaţi acţionează direct asupra materialului genetic.

La utilizarea practică a vaccinurilor, indiferent de modul lor de preparare, este obligatorie aprecierea avantajului şi dezavantajului consecutive administrării.

În cazul **vaccinurilor omorâte**, avantajul principal constă în stabilitatea mare care nu permite reversia virulenţei, iar dezavantajele se referă la:

- capacitatea imunogenă redusă ca urmare a efectului slab asupra imunităţii mediate celular;

- conţinutul de substanţe neesenţiale, imunologic inactive, care pot genera fenomene secundare (durere, reacţie locală, hipersensibilitate) şi chiar inhibarea răspunsului imun protector;
- obligativitatea aplicării parenterale repetate, cu riscul producerii unor goluri imunitare, cheltuieli materiale şi dificultăţi în asigurarea personalului medical calificat;
- probleme dificil de rezolvat ca urmare a necesităţii producerii unor cantitaţi mari de microorganisme, în special în cazul agenţilor cu patogenitate crescută;
- absenţa stimulării proceselor imunitare locale, la nivelul mucoaselor, cu insuficienţa sintezei de IgA, ceea ce creează riscul ca vaccinaţii să înregistreze colonizarea mucoaselor, replicarea locală a agenţilor imunizaţi, diseminarea şi transmiterea lor.

Vaccinurile preparate din agenţi vii atenuaţi conferă superioritate imunologică, în comparaţie cu vaccinurile cu agenţi omorâţi. Scopul atenuării este de reducere a virulenţei până la nivel foarte scăzut, pentru a nu afecta organismele vaccinate, dar asigurând menţinerea infecţiozităţii necesare pentru a furniza o stimulare antigenică suficientă producerii unui răspuns imun adecvat.

Practic s-a utilizat un singur vaccin preparat cu virus atenuat natural, **virusul Vaccinia** (**Cowpox virus**), capabil să inducă o imunitate de lungă durată faţă de virusul variolei (**Smallpox virus**), cu care are înrudire antigenică.

Atenuarea virusurilor se efectuază, în mod curent, pe două căi prin:

- trecerea pe organisme - gazdă nenaturale;
- cultivarea îndelungată în culturi de celule animale.

Prima încercare de atenuare a virulenţei unei specii bacteriene a fost efectuată de Pasteur prin distrugerea la 42-43^0 C, în bulion, a unei tulpini virulente de *Baccillus anthracis*. Aplicarea metodelor genetice în atenuarea virulenţei a permis obţinerea unor tulpini virale termostabile capabile de replicare în anumite zone ale organismului (exemplu: căile aeriene superioare). Metoda necesită anumite exigenţe în ceea ce priveşte echilibrul între atenuarea virusului şi menţinerea imunogenităţii pritr-o structură a tulpinii care să prezinte absenţa totală a riscului de reversie.

Tehnicile moderne de inginerie genetică au rezolvat problema acestui risc. Metoda recombinării genetice permite fizionarea a două genoame sau fragmente de genom aparţinând sau nu aceleiaşi familii de agent infecţios. Rezultă astfel un nou agent infecţios, creat în laborator, prin recombinări genetice omo – sau eterospecifice.

Recombinările omospecifice se caracterizează prin fuziunea a două genoame diferite aparţinând aceluiaşi agent infecţios. Într-o primă etapă are loc transformarea ARN viral în ADN-complementar bicatenar prin intervenţia reverstranscriptazei. Ulterior ADN-scindat enzimatic este clonat în plasmide, obţinându-se o mare cantitate de material genetic. În a doua etapă, se realizează fuzionarea prin recombinare a fragmentelor de genom pentru a înlocui regiunile instabile ale unui tip cu omologul său mult mai stabil şi obţinerea, în consecinţă, a unui virus vaccinal cu stabilitate crescută care îşi păstrează proprietăţile imunologice.

Recombinările eterospecifice constau în introducerea unei gene străine într-un genom ce va fi utilizat drept vector. Această genă străină este aleasă pentru calitatea sa de a codifica o proteină vaccinală; tehnica permite a se crea un nou vaccin viu. Diferite virusuri vectori ai genelor străine pot fi înlocuite, în teorie, iar pentru aceasta este necesar un genom format din ADN-bicatenar cu greutate mare, conţinând o regiune neesenţială pentru replicare şi succeptibilă de a fi excizată şi înlocuită de o genă străină. Rolul de vector poate fi preluat de: adenovirusuri, herpesvirusuri (mutante nevirulente), virusul **Vaccinia** etc.

Tulpinele astfel obţinute trebuie să prezinte o capacitate minimă de supravieţuire în mediul exterior.

În general, atenuarea celor mai multe virusuri (febră galbenă, rujeolă, rubeolă, parotidită) trebuie să atingă gradul necesar pentru a împiedica transmiterea tulpinei vaccinale la contacţii cu persoanele imunizate.

Vaccinurile cu agenţi vii atenuaţi prezintă multe avantaje între care amintim:

- asigură stimularea concomitentă a reacţiilor imune de tip umoral şi celular, implicit cu mecanismele de protecţie ale mucoaselor prin producerea de IgAs şi limitarea răspândirii agentului patogen în populaţie; în cazul administrării pe cale orală a virusului atenuat, imunitatea locală blochează accesul virusului sălbatec la celulele sensibile;
- sunt uşor de administratşi nu necesită participarea unui personal medical de înaltă specializare,
- deseori, este suficientă o singură doză pentru a asigura o imunitate satisfăcătoare;
- prepararea unor vaccinuri antibacteriene vii atenuate trebuie să asigure rezolvarea multor exigenţe (Tabelele II şi III).

Tabelul II.
Prezentarea comparativă a efctelor protective ale vaccinurilor cu administrare parenterală şi enterală (după: Sansonetti P. J., 1989) (11)

Vaccin cu administrare	
Parenterală	**Enterală**
1. Asigură protecţia, în mod deosebit contra fazei septicemice a infecţiei	1. Asigură protecţia în mod deosebit, contra fazei septicemice a infecţiei
2. Produce un titru ridicat de Ig serice care difuzează spre mucoasa unde asigură protecţia	2. Poate produce un titru scăzut de Ig serice şi conferă un anumit grad de protecţie contra fazei sistemice
3. Poate induce un răspuns anamnestic la persoanele imunizate anterior pe cale orală, prin infecţie naturală sau vaccin cu agenţi vii atenuaţi	3. Determină o stimulare antigenică puternică şi prelungită ca urmare a multiplicării agenţilor vaccinali la nivelul mucoaselor; doza unică este suficientă pentru un răspuns primar protectiv
4. Induce activarea sistemului local IgA secretor	4. Microorganismele vii pot absorbi prin celulele M microorganismele moarte
5. Nu produce efecte de tip "hard immunity"	5. Poate produce efecte de tip "hard immunity"
	6. Un asemenea vaccin poate fi utilizat ca vector pentru alte antigene utile.

Tabelul III.
Exigenţele privind prioritatea unui vaccin antibacterian viu atenuat (după: Sansonetti P.J., 1989) (11)

1. Capacitate de a induce o infecţie la gazda umană urmare a unei administrări artificiale.
2. Dezvoltarea unei infecţii, asemănătoare cu cea naturală, urmată de un răspuns imunitar, de diferite tipuri şi suficient de protectiv.
3. Determinarea unui răspuns imunitar protectiv, de lungă durată, după administarea unei doze de vaccin.
4. Pierderea capacităţii de a produce simptomele bolii, inclusiv reacţii adverse (eventual).
5. Absenţa efectelor teratogene, abortigene sau carcinogene.
6. Limitarea, la maximum, a transmiterii agentului bacterian vaccinal la contacţi sau în populaţia generală.
7. Să prezinte stabilitate genetică absolută, cu imposibilitatea reversibilităţii virulenţei şi absenţa markerilor de rezistenţă la antibiotice, eventual transferabili.

Vaccinurile cu agenţi vii atenuaţi prezintă unele riscuri potenţiale: reversibilitatea virulenţei iniţiale a virusului după replicare îndelungată din organismele vaccinate; preluarea unor virusuri contaminate din sistemul utilizat pentru cultivare; dificultăţi în menţinerea stabilităţii unor vaccinuri cu agenţi vii atenuaţi, numărul relativ mare de contraindicaţii.

Vaccinurile preparate din polipeptide sintetice reprezintă o nouă realizare a chimiei. S-a pornit de la observarea faptului că macromoleculele proteice sau lipoproteice din structura virusurilor, bacteriilor şi paraziţilor poartă un număr mare de determinanţi, dar numai o parte din aceştia au rol semnificativ în imunogeneză şi un număr şi mai mic au rol în inducerea răspunsului protectiv specific.

Legarea antigenelor sintetice peptidice cu o moleculă de proteină-purtător, cu toate că presupune a nu fi absolut necesară, are o serie de efecte favorabile asupra răspunsului imun, prin mărirea dimensiunii particulei imunogene, creşterea diversităţii epitopilor, limitarea variabilităţii lanţului peptidic, pentru a favoriza un număr limitat de determinanţi potenţiali.

Ca proteine-purtător, pe lângă hemocianina de Magathura (KHL), s-au obţinut rezultate bune şi cu anatoxina antitetanos, unele polimere sintetice ramificate sau peptide polimerizate.

Printre peptidede cel mai frecvet utilizate, în copul obţinerii de vaccinuri sintetice, se pot menţiona: fagul ARN-MS_2 care produce infecţii litice la *Escherichia coli*, lizozimul obţinut din gălbenuşul oului de găină; antigenul carcinoembrionar, glicoproteină caracteristică cancerului de colon.
Până în prezent s-au evidenţiat numeroase avantaje ale vaccinurilor sintetice, dintre care mai importante sunt:

- se pot produce în cantităţi mari;
- au caracter chimic bine definit;
- absenţa toxicităţii şi a riscului pentru organismele vaccinate sau pentru populaţie;
- absenţa riscului contaminării întâlnit la vaccinurile convenţionale;
- aplicarea tehnologiilor de inginerie genetică şi posibilitatea construcţiei unor complexe moleculare care conţin determinantul imunogen selecţionat şi purtătorul molecular asociat cu un adjuvant inofensiv care asigură, în final, eficienţă maximă ;
- introducerea de grupări chimice care măresc imunogenitatea adjuvanţilor intrinseci care reprezintă substanţe complet inofensive;
- posibilitatea de a lega, pe aceeaşi moleculă – purtător, mai multe peptide care reprezintă determinanţi imunogeni ai mai multor agenţi patogeni (virusuri, bacterii, protozoare);
- reducerea fenomenelor de variaţie antigenică în cazul unor virusuri sau bacterii;
- inducerea de către antigenele sintetice a formării anticorpilor faţă de determinanţii antigenici "ascunşi" care au capacitatea de a neutraliza eficienţa virusurilor şi a le inhiba infecţiozitatea;

Totuşi pentru vaccinurile sintetice s-au evidenţiat şi unele dezavantaje:

- imunogenitatea relativ redusă face necesară folosirea adjuvanţilor;
- structura determinantului antigenic este puţin relevantă din punct de vedere biologic;
- greu de aplicat în cazul în care structura epitopului este realizată prin interacţiunea mai multor peptide.

Vaccinurile preparate din recombinanţi genetici. Tehnologia ADN-recombinat din cadrul noilor metode de inginerie genetică, aplicată la obţinerea vaccinurilor, a deschis perspectivele, deosebite , mai ales în bolile virale parazitare.

Principiul metodei de preparare este similar celui practicat pentru clonarea genelor care codifică proteine utile cum ar fi hormonii, interferonul, factorii de coagulare etc. În celulele unor bacterii, virusuri sau levuri.

După numeroase cercetări, s-a ajuns la concluzia că folosirea levurilor (*Sacharromyces cerevisiae*) pentru clonarea genelor utile codificării unor antigene permite obţinerea unui produs glicolizat cu antigenitate mare, dar pentru o producţie de „nivel industrial" randamentul este scăzut.

În cazul clonării genelor folosindu-se celule de mamifere se obţine un produs glicolizat cu antigenitate bună, dar şi în acest caz randamentul este scăzut, cultivarea şi întreţinerea liniilor celulare este dificilă şi, în final, se ajunge la un preţ de producţie ridicat.

Cel mai potrivit pentru clonare s-a dovedit a fi virusul **Vaccinia** (**Cowpox virus**), capabil de replicare eficientă în organismul uman, fapt demonstrat de reuşita vaccinării antivariolice.

În plus, acest virus nu circulă în natură (nu există rezervor natural), deci poate fi manipulat genetic fără risc, poate integra un fragment important de ADN fără a-şi modifica proprietăţile, ADN-ul viral izolat este neinfecţios iar informaţia genetică duce la sinteza şi eliberarea antigenelor pe care le codifică şi declanşează un răspuns imun corespunzător la persoanele vaccinate cu „virusul hibrid".

După ce această tehnică a fost utilizată pentru obţinerea unui virus **Vaccinia**-recombinat, care poartă gena care codifică antigenul de suprafaţă al virusului hepatitei B, s-a procedat similar în cazul virusului gripal, pentru clonarea genelor care codifică hemaglutininele.

Unele observaţii semnalate în legătură cu securitatea utilizării virusului **Vaccinia** ca purtător de gene a orientat cercetările spre folosirea altor „suporturi" pentru recombinarea genetică. Astfel, se ajunge la utilizarea tulpinelor avirulente, stabile, de *Salmonella typhimurium*. Acestea pot păstra capacitatea de a pătrunde prin mucoasa epiteliului intestinal dar fără a se putea replica suficient încât să afecteze ţesuturile gazdei. Recombinanţii obţinuţi produc o imunitate durabilă, sistemică şi la nivelul mucoaselor, ceeace conferă rezistenţă faţă de inocularea cu tulpini sălbatice virulente, aparţinând speciei omologe. În acelaşi scop pot fi utilizate alte salmonele ca şi *Shigella*, *Escherichia coli* ş.a.

Vaccinurile din această clasă, deşi încă obţinute la preţuri ridicate, prezintă multe avantaje care le situează printre preparatele vaccinale ce pot răspunde multor deziderate ale vacccinoprevenţiei moderne.

Vaccinurile anti-idiotip au apărut ca un rezultat al eforturilor depuse în scopul creşterii eficienţei vaccinoprevenţiei, prin ameliorarea produselor convenţionale şi prin utilizarea tot mai largă a celor moderne, obţinute prin sinteză chimică sau prin tehnologii specifice ingineriei genetice. S-a ajuns astfel, la ideea utilizării anticorpilor anti-idiotip ca înlocuitori ai antigenelor. Conceptul se bazează pe teoria reţelei idiotipice a răspunsului imun cu posibilităţi de aplicare în practică prin tehnologia „hibridoma" de producere a anticorpilor monoclonali.

În concepţia clasică, sistemul imunitar funcţionează pentru a recunoaşte epitopii de pe celulele sau moleculele provenite din mediul extern cu caracter **non-self** pentru organismul incompetent.

Descoperirea idiotipurilor a modificat conceptul clasic, în sensul că reactivitatea faţă de **self** nu este totdeauna nocivă ci reprezintă o consecinţă a mecanismului reglator imunitar.

Tehnica folosită în practică constă în imunizarea cu un agent patogen sau cu constituienţii săi, producându-se pe această cale o primă categorie de anticorpi (A_c1). Aceştia vor fi folosiţi pentru imunizarea altor indivizi şi deci pentru producerea unei alte categorii de anticorpi (A_c2), care conţin şi anticorpi antiidiotip. Pentru prima dată aceştia din urmă au fost utilizaţi într-un produs policlonal ca vaccin faţă de infecţia cu poliovirus, iar pentru viitor tehnologia hibridoma va oferi perspectiva obţinerii unor preparate, în concentraţii mari, de anticorpi cu un înalt grad de puritate.

Un asemenea tip de vaccin prezintă, cel puţin, următoarele avantaje:

- specificitate riguroasă faţă de vaccinurile convenţionale care includ determinanţi antigenici diferiţi;
- declanşează un răspuns imun limitat la epitopi, a căror imagine internă o poartă, putându-se astfel evita efectele nocive de tip autoimun;
- răspunsul imun indus este mai intens decât cel determinat de vaccinurile cu agenţi omorâţi;
- pot fi perfectibile prin aplicarea tehnologiilor anticorpilor monoclonali şi a tehnicilor de inginerie moleculară, astfel încât în cazul virusurilor cu mare variabilitate antigenică să fie preferate vaccinurile anti-idiotip faţă de un determinant antigenic comun celor mai multor tipuri;
- sunt indicate, în special, la nou-născuţi în vederea obţinerii rezistenţei la antigenele glucidice şi glicolipidice ale bacteriilor şi protozoarelor (vaccinurile convenţionale sunt insuficient de imunogene la nou-născuţi a căror sistem imunitar este încă imatur).

Nici aceste vaccinuri nu sunt perfecte, deoarece pot induce manifestări de tip supresor, pot produce reacţii de hipersensibilitate la serul eterolog, ca urmare a prezenţei unor anticorpi proveniţi de la diferite specii de animale, şi uneori pot determina efecte protective insuficiente precum şi riscul producerii unor anticorpi faţă de epitopi cu specificitate necunoscută.

Vaccinurile ribozomale intră în ansamblul măsurilor de vaccinoprevenţie, demonstrat fiind faptul că extractele ribozomale de *Mycobacterium tuberculosis* avirulente imunizează animalul de laborator inoculat cu preparate bacteriene virulente. Fracţiunea cu imunogenitate maximă corespunde componentei ARN dublu catenar care acţionează ca matrice pentru transcrierea inversă a ADN-ului şi ulterior a ARN-ului ribozomal.

Modul de acţiune al preparatelor ribozomale nu este cunoscut. Ipotezele lansate până în prezent nu s-au dovedit satisfăcătoare.

Aceste vaccinuri au dovedit că prezintă următoarele avantaje:

- compoziţia chimică este mai bine definită decât la vaccinurile celulare (integre), corpusculare;
- au posibilitatea protecţiei încrucişate faţă de serotipurile unor microorganisme, excluzând necesitatea folosirii vaccinurilor multivalente;
- toxicitatea este scăzută în comparaţie cu vaccinurile preparate din celule integre, la care o componentă toxică se situează pe suprafaţa lor,
- au imunogenitatea crescută datorită prezenţei ARN-ului care are rol de adjuvant.

Vaccinurile ribozomale au o capacitate protectoare faţă de un număr mare de bacterii, microfungi şi protozoare. În cazul HVB şi al rabiei, s-a dovedit că anticorpii anti-idiotip stimulează sinteza de anticorpi specifici neutralizanţi ai virusului în cauză, iar anticorpii anti-idiotip (A_c 2) au rol adjuvant al acţiunii antigenului inductor de anticorpi neutralizanţi.

Vaccinurile antiadezive au ca scop să împiedice adezivitatea bacteriilor pe suprafaţa mucoaselor şi să stimuleze fagocitoza înainte de colonizarea organismului.

Un prim vaccin de acest tip s-a preparat pentru a realiza protecţia faţă de *Escherichia coli* patogenă pentru animale.

La om, s-au făcut onservaţii asupra tipului anticorpilor şi fagocitozei determinate de vaccinuri antiadezive preparate din fibriile izolate de la *N. gonorrhoeae*. S-a observat că administrarea parenterală a fibriilor tip 1 de *E. Coli* determină titruri ridicate de anticorpi serici, fără însă a împiedica colonizarea mucoasei gastrointestinale de către bacterii.

În prezent, sinteza unor vaccinuri antiadezive, cu spectru larg, rămâne un deziderat, urmând a se ameliora tehnica de preparare pentru obţinerea unor titruri mai crescute de anticorpi antifibrii postvaccinali, la nivelul mucoaselor.

4. Strategii actuale şi viitoare a programelor de vaccinare

Din perspectiva politicilor de sănătate, ceea ce se urmăreşte să se obţină în deceniile următoare, este continua dezvoltare a preparatelor vaccinale care să corespundă necesităţilor, pentru reducerea riscului producerii bolilor infecţioase. Vaccinurile existente în prezent şi care sunt utilizate încă limitat în populaţii la care accesibilitatea financiară nu permite o administare largă (vaccinul anti-*Haemophilus influenzae b*, anti-HVB, etc.) vor trebui să constituie în egală măsură o prioritate pentru a fi introduse în programele extinse de vaccinare.

Este de aşteptat ca într-un viitor cât mai apropiat cercetarea ştiinţifică medicală şi performanţele industriei de biopreparate să fie capabile să lanseze vaccinuri destinate rezolvării unor probleme majore pe care le ridică patologia infecţioasă emergentă şi reemergentă actuală: paludismul, tuberculoza, infecţia HIV/SIDA, etc.

Strategiile privind vaccinarea la nivel mondial urmăresc:

- creşterea acoperirii vaccinale în toate ţările de până la 90% şi nu mai puţin de 80% în fiecare regiune;
- reducerea mortalităţii prin rujeolă cu un procent de 90% faţă de nivelul înregistrat în anul 2000;
- reducerea morbidităţii şi mortalităţii infantile prin boli preventibile prin vaccinare cu 2/3 faţă de anul 2000;

- asigurarea accesului întregii populaţii a lumii, la vaccinuri a căror calitate să fie garantată prin programe naţionale;

- introducerea în calendarele de imunizare, a vaccinurilor de ultimă generaţie care să asigure imunogenicitate optimă şi tolerabilitate crescută;

- garantarea continuităţii programelor optime de imunizare printr-o corectă estimare a necesităţilor, în funcţie de contextul epidemiologic şi resursele financiare disponibile (12)

Noile tehnologii de preparare a vaccinurilor urmăresc înlocuirea tehnicilor depăşite şi costisitoare cu cele novatoare cum ar fi: metoda vaccinologiei inverse, obţinerea vaccinurilor conjugate, îmbunătăţirea adjuvanţilor, utilizarea de noi substraturi celulare.

Metoda vaccinologiei inverse se bazează pe cunoştinţele actuale avansate privind genomul diverselor specii bacteriene care pot fi cauza unor boli umane redutabile. Cercetătorii utilizând genomul unui microorganism pot identifica genele care au cele mai mari şanse de a corespunde antigenelor susceptibile de a fi utilizate pentru obţinerea vaccinului. Odată identificate aceste gene pot fi combinate şi introduse într-un alt organism capabil de a se multiplica rapid (cum ar fi de exemplu levurile) fiind produse astfel antigene canditate pentru a genera un răspuns imunitar protector. Faţă de metoda clasică de preparare a vaccinurilor mult mai costisitoare ca timp şi investiţie care pornea de la microorganismul patogen cultivat în laborator, această nouă metodă va permite obţinerea de noi vaccinuri canditate cum ar fi vaccinul anti-meningococ B.

Tehnologia de conjugare care a fost utilizată pentru prima dată în 1980, porneşte de la fixarea moleculelor de la nivelul învelişului extern al bacteriei de proteinele „purtătoare" imunogene. În cazul unor microorganisme cum ar fi: pneumococul, meningococul sau *Haemophilus influenzae* tip b, conjugarea asigură o imunogenicitate crescută a preparatului, inclusiv la copiii sub 2 ani, prin stimularea protecţiei celulare pentru ca sistemul imun să conserve într-o formă durabilă, memoria faţă de agentul patogen. Totodată vaccinurile conjugate au rolul de a reduce numărul purtătorilor sănătoşi dintr-o colectivitate, asigurând astfel „imunitatea de grup sau imunitatea colectivă" ca urmare a extinderii efectului protector chiar şi la persoanele nevaccinate. Introducerea vaccinului conjugat anti-pneumococ în SUA a determinat o scădere cu 69% a infecţiilor invazive la copilul vaccinat cu vârsta mai mică de 2 ani, respectiv cu 32% la adulţii tineri (20 – 39 de ani) şi 18% la vârstnicii (> 65 de ani) nevaccinaţi. (13)

Adjuvanţii inovatori contribuie la creşterea răspunsului protector şi sunt capabili de a reduce timpul în care organismul devine protejat faţă de mai mulţi agenţi patogeni. În ultimii ani industria de biopreparate s-a preocupat de optimizarea vaccinurilor prin asigurarea unor componente tip adjuvant fără toxicitate şi cu eficacitate maximă ca în cazul vaccinurilor faţă de virusul gripal pandemic şi papillomavirus.

Substratul celular este important pentru multiplicarea virusului vaccinal. Celulele de origine umană sau animală (celule de rinichi de maimuţă sau celulele oului embrionat de pui) utilizate de mai bine de 50 de ani sunt în prezent diversificate prin utilizarea altor tipuri, inclusiv cele ale insectelor sau plantelor care să asigure un randament mai crescut prin accesibilitatea recoltării.

Din anul 2000 sunt disponibile practicilor de imunizare mai multe vaccinuri noi între care:

- vaccinul anti-pneumococ conjugat, util pentru reducerea consecinţelor infecţiei care se estimează a fi importante însumând anual 14,5 milioane de episoade de boală pneumococică şi 800.000 de decese la copilul sub vârsta de 5 ani.

- vaccinul anti-rotavirus, infecţie care după estimările OMS determină anual peste 2 milioane de spitalizări pentru diaree acută severă la copil şi determină un număr de 527.000 decese anual.

- vaccinul anti-papillomavirusul uman (HPV), boală determinată de un agent patogen implicat cauzal în producerea cancerului de col uterin. Genotipurile 16 şi 18 de HPV sunt responsabile de peste 70% din cancerele de col uterin care totalizau 493.000 cazuri noi şi 274.000 decese în 2002.

- vaccinul diftero-tetanos-pertusis într-o formulă adaptată pentru imunizarea adolescenţilor şi adulţilor.

- vaccinul anti-gripă cu virus aviar H_5N_1 pentru utilizare umană cu rol în prevenirea infecţiei, care a provocat în anul 2009 mai mult de 400 de cazuri la om în 16 ţări, cu un nivel de letalitate de 60%.

Până în anul 2012 se preconizează ca mai mult de 80 de vaccinuri canditate să între în ultimile etape de studiu cu posibilitatea de introducere în calendarele de imunizare la nivelul populaţiei.

Vaccinul anti difterie-tetanos şi tuse convulsivă.

Difteria, este una din afecţiunile căilor respiratorii superioare care a fost prevenită încă din secolul trecut (1910) prin administrarea unui preparat conţinând toxină atenuată. Din 1974 programele naţionale de imunizare au inclus anatoxina difterică într-un vaccin asociat cu componenta anti-tetanos şi tuse convulsivă (DTP). Ca urmare a unei acoperiri vaccinale înregistrate la nivel mondial, care a crescut semnificativ pentru cele 3 doze de DTP de la 20% în anul 1980 la 81% în 2007, riscul de declanşare a unor epidemii a fost considerat ca extrem de redus.

Apariţia mai multor cazuri de boală în 1990, în ţările din regiunile fostei Uniuni Sovietice, a atenţionat opinia mondială că riscul pentru această maladie poate reapare în situaţia reducerii interesului pentru vaccinare şi în consecinţă înregistrarea golurilor imunitare în populaţie. Experienţe similare înregistrate în Africa, Orientul Mijlociu, Asia şi America de Sud, cu creşterea cazurilor de îmbolnăvire la adulţi, a deschis o nouă perspectivă în strategia de prevenţie a difteriei prin continuarea menţinerii acoperirii vaccinale crescute la copii şi revaccinarea adulţilor la fiecare 10 ani, cu un vaccin asociat anti-tetanic şi anti-difteric (dT).

În ţările în care acoperirea vaccinală este crescută la nou născuţi, se administrează doze de rapel la copii la vârste mai mari pentru a compensa scăderea imunităţii naturale dobândită prin expunerea la antigenul aflat încă în circulaţie. Recomandarea vaccinării personalului medical nu este lipsit de interes, în contextul „adulţizării" bolii prin scăderea receptivităţii în copilărie ca urmare a vaccinărilor sistematice la aceste vârste, pierderea imunităţii treptat odată cu îndepărtarea de momentul imunizării şi continuarea circulaţiei tulpinilor de *Corybacterium diphteriae*.

Tusea convulsivă este o altă maladie respiratorie semnificativ redusă ca răspândire şi gravitate ca urmare a vaccinării sistematice a populaţiei. Cu toate că morbiditatea este dificil de estimat la valorile sale reale, OMS a raportat în anul 2004 un număr de 18 milioane de cazuri şi 254.000 de decese în ţări în curs de dezvoltare (14,15)

Primul vaccin viu atenuat utilizat în 1914 a fost înlocuit în 1948 de un preparat asociat DTP celular care, datorită reacţiilor adverse frecvente, preponderent benigne dar la care s-au adăugat şi cele grave cum ar fi encefalita a descurajat populaţia în uilizarea la nou-născut.

Eforturile cercetărilor au fost materializate prin obţinerea şi administarea unui vaccin acelular care asigură o protecţie de peste 85% în absenţa reacţiilor grave. Din anul 2004 utilizarea acestui tip de vaccin a fost extinsă. Numărul cazurilor de tuse convulsivă a scăzut considerabil în etapa vaccinală de la 2 milioane în 1980 la 162.000 în 2007 ca urmare a creşterii acoperirii vaccinale dar experienţa ţărilor care au renunţat pentru o perioadă scurtă de timp la imunizare (Japonia) cât şi cunoaşterea faptului că incidenţa reală este mult mai crescută decât cea raportată obligă la menţinerea strategiei de imunizare sistematică a copiilor şi a revaccinării acestora până la 6 ani.

Ca şi în cazul difteriei s-a remarcat că la o acoperire vaccinală crescută (98% din populaţia infantilă din Finlanda) incidenţa tusei convulsive a crescut la adolescenţi, ceea ce pune în discuţie revaccinarea la această categorie din populaţie. Fenomenul de „adulţizare" creşte interesul pentru imunizarea corectă a copiilor din primii ani de viaţă care pot dezvolta forme grave de boală deoarece sursele pot fi reprezentate de persoanele bolnave mature din anturaj.

În contextul actual, OMS recomandă vaccinarea copiilor până la un an cu 3 doze de vaccin DTPa (acelular) şi revaccinarea la un an cu repetarea dozei de rapel până la 6 ani. Zonele în care acoperirea vaccinală la populaţia infantilă este fluctuantă şi nu pot fi evitate situaţiile care generează golurile imunitare, adolescenţii şi adulţii pot fi reimunizaţi cu doze repetate la 10 ani, de vaccin dT sau dTPa.

Vaccinul anti-*Haemophilus influenzae* tip b

În anul 2000 infecţiile cu *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) erau raportate la copiii de până la 5 ani, în număr de 8,1 milioane de cazuri de boală invazivă dintre care 363.000 erau soldate de deces (16). Dificultăţile de diagnostic etiologic determină ca această statistică să fie considerată mult sub nivelul real al fenomenului.

Din anul 1980 dezvoltarea vaccinurilor conjugate au deschis perspectiva utilizării unui vaccin anti-Hib. Cu toate că studiile efectuate în Africa au demonstrat că incidenţa infecţiilor pulmonare cu Hib a scăzut cu 20% la copii, utilizarea unui astfel de preparat vaccinal a fost limitată doar la 26 de ţări în 1997 şi la doar 83% dintre ţările membre OMS în anul 2008 (17%). Administrarea simultană sau în preparate combinate a antigenelor anti-Hib cu componentele DTPa şi anti-hepatită virală B (HVB) a încurajat recomandarea extinderii imunizării încă din primul an de viaţă cu 3 doze vaccinale şi o doză de rapel până la vârsta de 2 ani.

Vaccinul anti-pneumococ devine un preparat imunizant care trebuie să completeze schemele clasice de vaccinare fiind luate în considerare efectele grave pe care le poate produce infecţia. În anul 2000, au fost raportate 14,5 milioane de cazuri de boală pneumococică invazivă dintre care 800.000 soldate cu deces (88.000 decese la persoanele HIV pozitive). Deoarece pneumococul este cauza frecventă de îmbolnăvire cu consecinţe redutabile la copilul sub 5 ani, la persoanele imunodeprimate, fumători, vârstnici, vaccinarea anti-pneumococ reprezintă o ţintă pentru strategiile de imunizare în multe ţări ale lumii atât la populaţia cu risc cât şi la copii, încă din primii ani de viaţă.

Raportările actuale subliniază importanţa problemelor corelate cu infecţia pneumococică la copil care pe lângă formele pulmonare grave semnalate în 95% din cazuri şi care poat evolua în majoritate spre deces (90% dintre pneumopatii) se mai înregistrează meningita (1%), septicemia, peritonita, artritele infecţioase şi osteomielita.

Primele vaccinuri anti-pneumococ au fost utilizate încă din anul 1960. Progresele înregistrate în cunoaşterea tulpinilor de pneumococ care determină îmbolnăviri la om cât şi tehnologiile noi de preparare a vaccinurilor, au făcut posibilă introducerea în ţările dezvoltate a imunizării cu un preparat polizaharidic capsular conţinând 23 de structuri antigenice responsabile de 85-90% dintre infecţiile pneumococice grave. Deoarece acest preparat nu deţinea capacitatea de a induce o imunitate protectivă la copilul cu vârsta de sub 2 ani a fost necesară obţinerea unui vaccin conjugat. Dupa anul 2000 vaccinurile pneumococice conjugate cu 7, 10 şi respectiv 13 valenţe şi-au demonstrat eficacitatea prin reducerea semnificativă a incidenţei formelor invazive la copil şi totodată prin diminuarea infecţiei la vârstnic ca urmare a fenomenului de „imunitate colectivă" consecutivă întreruperii transmiterii agentului patogen.

Tipul de preparat vaccinal (conjugat sau polizaharidic), numărul de structuri antigenice (7,10, 13, sau 23 valenţe) cât şi ritmicitatea dozelor administarte la prima vaccinare sau rapel pot fi stabilite în funcţie de grupa de vârstă sau de risc, contextul epidemiologic şi adaptarea la schema de imunizare cu celelalte preparate din programul de vaccinare.

Creşterea rezistenţei la antibiotice a tulpinilor circulante de pneumococ justifică efortul fiecărei ţări în a aloca mai multe fonduri şi de a introduce în cadrul programelor naţionale de imunizare, vaccinarea anti-pneumococ.

Vaccinarea anti-rotavirus

În întreaga lume infecţia cu rotavirus constituie una din cauzele cele mai frecvente de producere a formelor grave de diaree la vârste mici, fiind considerată ca o infecţie posibilă şi probabilă la copiii sub 3 ani. Deoarece 1 caz din 75 de infecţii cu rotavirus poate evolua spre deshidratare acută severă şi deces vaccinarea a devenit o prioritate atât în ţările dezvoltate cât şi în multe din cele în dezvoltare. Primul vaccin anti-rotavirus a fost omologat în SUA în anul 1998 dar ca urmare a complicaţiei posvaccinale manifestate prin invaginaţia intestinală acest preparat a fost retras din schemele de imunizare. O nouă generaţie de vaccinuri anti-rotavirus a fost lansată în 2006 iar studiile extinse au

permis demonstarea eficacităţii şi tolerabilităţii ceea ce a făcut posibilă recâştigarea încrederii în imunizarea copiilor expuţi acestui risc de infecţie.

Vaccinul administrat pe cale orală, în numai două doze a fost introdus în numeroase ţări dezvoltate, iar studiile în desfăşurare evaluează eficienţa acestuia în regiuni ca Africa şi Asia.

Vaccinul anti-papillomavirus uman (HPV)

Cancerul de col uterin fiind a doua cauză de îmbolnăvire şi deces la femei, după cancerul de sân, a fost permanent în atenţia cercetătorilor pentru cunoaşterea cauzelor de producere şi limitare a consecinţelor.

Demonstrarea relaţiei certe de cauzalitate între infecţia cu HPV şi cancerul de col uterin a accelerat interesul pentru stabilirea celor mai eficiente metode de prevenţie prin vaccinare. În 2006 vaccinul anti-HPV sub forma a două preparate conţinând 2 respectiv 4 tulpini de virus a fost omologat. După numeroase trialuri clinice care au urmărit eficienţa şi tolerabilitatea celor două reparate, în 2008 Grupul Consultativ de Experţi în Vaccinare (SAGE) a elaborat recomandările pentru introducerea extinsă a acestui vaccin la populaţia feminină.

Ambele preparate vaccinale conţin tulpinile 16 şi 18 de HPV responsabile de 70% dintre cancerele de col uterin în toate regiunile lumii. Utilizându-se metodele de recombinare genetică şi adjuvanţi de ultimă generaţie aceste vaccinuri constituie o speranţă în limitarea riscului de producere a leziunilor care au drept consecinţă cancerul de col uterin dar şi a altor localizări (tulpinile 6 şi 11 din preparatul qvadrivalent utile în prevenirea a 90% dintre condiloamele ano-genitale, papilomatoza recidivantă laringiană, etc.).

Metodele epidemiologice demonstrează că în cele mai frecvente cazuri infecţia rămâne asimptomatică iar 90 din 100 se vindică spontan. În situaţia infecţiilor persistente asociate şi altor factori de risc, numai 10-12% dintre acestea evoluează spre cancer la grupa de vârstă 20-30 de ani. Riscul potenţial de contaminare pe cale sexuală dar şi prin transmiterea uşoară ca urmare a nerespectării condiţiilor de igienă a impus introducerea rapidă a vaccinării la femeile din toate regiunile lumii în speranţa de a reduce povara determinata de acest tip de cancer care influentează negativ durata de supravieţuire şi calitatea vieţii.

Fără să înlocuiască celelalte măsuri de prevenţie (screeningul citologic, reducerea factorilor de risc neinfecţioşi) vaccinarea aplicată prin administrarea a trei doze succesive în decursul a 6 luni contribuie la reducerea morbidităţii şi mortalităţii acestui tip de cancer.

Problemele legate de vârsta optimă de administare a vaccinului (9 sau 11-13 ani), necesitatea unei eventuale doze de rapel nu influenţează decizia introducerii acestei strategii de imunizare pe scară cât mai largă. (18)

Vaccinarea anti-varicelă

Varicela este considerată ca o boală eruptivă benignă dar care în 10% dintre cazuri poate avea o evoluţie gravă mai ales la adolescenţii şi adulţii care au riscul de 30-40 de ori mai mare de a deceda prin complicaţii.

Încă din anul 1970 mai multe preparate vaccinale au fost cercetate pentru a preveni eficient varicela fiind bine tolerate, iar din 2005 este utilizat în unele ţări un preparat asociat tetravalent (rujeolă-parotidită-rubeolă-varicelă).

Vaccinul monovalent, este aplicat în mai multe ţări ca urmare a faptului că după 1-2 doze protecţia în anticorpi specifici este de bună calitate şi pentru o perioadă îndelungată de timp (95% dintre persoanele vaccinate).

Eficacitatea şi raportul cost-eficacitate au fost concludente pentru ca vaccinul să fie introdus în schemele de imunizare din ţările dezvoltate ale Europei, Asiei şi America de Nord. După introducerea vaccinării anti-varicelă în 1995, SUA a înregistrat o scădere a deceselor datorate complicaţiilor consecutive varicelei de 74-92%, iar numărul spitalizărilor a scăzut cu 88%. Se consideră că generalizarea vaccinării sistematice la copii va permite ca boala să fie eradicată.

Acest deziderat rămâne însă ca o perspectivă îndepărtată deoarece motivele financiare reduc probabilitatea introducerii acestei vaccinări în schemele de imunizare pe scară largă.(19)

Vaccinul anti hepatită B

Infecţia cu virusul hepatitei B fiind un proces cu evoluţie spre cronicizare, ciroză sau cancer hepatic constituie o preocupare pentru tarile dezvoltate, în sensul prevenţiei sale realizată în principal prin vaccinare, cât şi pentru sistemele de sănătate din ţările cu standard economic scăzut. Mai mult de 350 milioane de persoane suferă de hepatită cronică iar 90% dintre nou-născuţi contaminaţi în cursul primului an de viaţă pot dezvolta o formă cronică, faţă de 30% pentru cei ce contactează infecţia în primii 4 ani şi respectiv 5% pentru subiecţii contaminaţi în perioada de adult. (20)

Deoarece 600.000 de decese consecutive infecţiei cu virusul hepatitei B (VHB) raportate în anul 2002 reprezintă o povară considerabilă pentru individ şi societate, utilizarea în anul 1982 a primului vaccin anti-HVB a constituit un succes al vaccinologiei, acesta fiind considerat şi primul vaccin anti-cancer.(21)

Din anul 1992 a fost lansată recomandarea pentru generalizarea vaccinării prin programele naţionale de imunizare, cu începerea schemei din primele 24h de la naştere, în cazul ţărilor la care transmiterea transversală a virusului a fost demonstrată. Vaccinarea adulţilor expuşi la infecţie ca urmare a profesiei sau comportamentului cu risc a fost adoptată atât de ţările dezvoltate cât şi de cele în curs de dezvoltare.

Cu toate avantajele imediate sau pe termen lung această vaccinare a fost lent implementată în strategiile de prevenţie, mai ales în unele zone, ca urmare a obstacolelor generate de complianţa redusă a populaţiei dar şi prin absenţa fondurilor suficiente.

După administarea pe o perioadă semnificativă de timp se estimează că în ţările unde acoperirea vaccinală este crescută reducerea prevalenţei infecţiei cronice a fost spectaculoasă.

Recomandările privind strategiile de imunizare anti-HVB vizează ca fiecare regiune sau ţară să-şi identifice obstacolele în ceea ce priveşte prevenirea infecţiei, iar programul de vaccinare să fie adaptat situaţiei epidemiologice înregistrate.

Vaccinarea anti-rujeolă-rubeolă-parotidită

Rujeola a beneficiat de o atenţie paricularǎ din partea cecetătorilor în domeniul vaccinologiei fiind frecvent întâlnită ca infecţie la vârsta copilăriei, generând complicaţii sau decese la indivizii din grupele cu risc crescut (nou-născuţi, persoane cu multiple comorbidităţi sau deficit al sistemului imun etc.). Introdusă încă din 1970 vaccinarea anti-rujeolă a determinat o scădere cu 80% a cazurilor anuale, de la 4,2 milioane în 1980 la 853.000 în anul 2005. Chiar dacă în numeroase regiuni boala a fost eliminată (absenţa cazurilor indigene) rujeola rămâne în actualitate prin decesele înregistrate în anumite zone ale lumii (197.000 în 2007).

Rubeola este prevenită prin vaccinare încă din deceniul şase al secolului trecut fiind cunoscut efectul imunizării inclusiv prin reducerea riscului apariţiei cazurilor de Sindrom Rubeolic Congenital (SRC).

Ca urmare a administrării concomitente a structurilor antigenice, pentru prevenirea rujeolei şi rubeolei, strategia de eliminare a rujeolei este atinsă concomitent cu cea de reducere a SRC. Se remarcă necesitatea atingerii unei acoperiri vaccinale crescute (peste 80%) prin imunizarea anti-rubeolă a copiilor, adolescenţilor dar şi adulţilor tineri (femei în perioada fertilă) şi a menţinerii administrării în asociere cu vaccinul anti-rujeolă. Acesta ar permite în viitor stabilirea ţintei de eradicare a celor două maladii ca urmare a îndeplinirii criteriilor de boală eradicabilă (gazda de virus exclusiv umană, posibilitatea unui diagnostic precis şi posibilitatea întreruperii transmiterii virusului în teritorii extinse).

Dificultăţile semnalate în cazul poliomielitei, au făcut ca eradicarea să fie o ţintă mai prudent enunţată, obiectivele actuale fiind orientate spre eliminarea rujeolei şi a rubeolei numai în contextul vaccinărilor sistematice şi absenţa oricărei cauze care ar putea crea goluri imunitare în populaţie.

Parotidita care este considerată ca o boală relativ benignă, cu vindecare spontană, cu o evoluţie asimptomatică în 20-40% din cazuri, a fost inclusă printre bolile preventibile prin vaccinare pe baza

argumentelor legate de numărul mare de îmbolnăviri la vârsta copilăriei sau adolescenţei, a complicaţiilor grave (rare) şi a celor invalidante (surditate).

Vaccinarea a fost introdusă în ţările industrializate încă din anul 1960, schema de imunizare cu două doze prin administarea preparatului asociat rujeolo-rubeolo-urlian realizează o prevenţie de bună calitate şi un raport cost-eficacitate favorabil, cu condiţia ca 80% dintre sugari să fie vaccinaţi sistematic. Epidemiile de infecţie urliană din ultimii ani (2004 şi 2005 - Marea Britanie, 2006-SUA, 2007 şi 2009-Republica Moldova) la care boala a fost confirmată inclusiv la persoanele imunizate cu 2 doze de vaccin, au permis lansarea ipotezei că preparatul are o durată de protecţie de până la 15 ani, fiind posibilă reducerea efectului postimunizare, chiar la un interval mai scurt de timp. Administrarea a trei doze de vaccin, poate fi o soluţie pentru o acoperire de mai lungă durată dar cu un raport cost-eficienţă nesatisfăcător, fiind preferată ideea obţinerii unui nou preparat vaccinal care să reducă dezavantajele menţionate. (22)

Vaccinarea anti-poliomielită

În această etapă importantă de eradicare a poliomielitei, care a pus mult mai multe probleme decât în cazul variolei, este unanim acceptat faptul că vaccinul inactivat (VPI) este adecvat imunizării în zonele declarate „libere de poliomielită", iar în mod special, pentru regiunile cu circulaţie de virus sălbatec continuarea vaccinărilor atent supravegheate, cu virus viu atenuat.

Pentru adulţii care călătorec în regiunile cu risc, revaccinarea la fiecare 10 ani cu un preparat diftero-tetano-polio este considerată ca necesară şi avantajos protectivă.

Vaccinarea anti-tuberculoză (BCG)

Se apreciază că din momentul introducerii sistematice a vaccinării BCG în 1950 şi până în prezent au fost imunizate peste 4 milioane de persoane, iar acoperirea vaccinală la sfârşitul anului 2007 era de 89% la nivel mondial. în consecinţă, în acest context epidemiologic, ţări din Europa şi America de Nord, unde incidenţa a scăzut la mai puţin de 25 cazuri de tuberculoză la 100.000 de locuitori, vaccinarea a fost întreruptă.

În ultimile 2 decenii, se remarcă însă o evoluţie îngrijorătoare a tuberculozei, care a atins la nivel mondial o valoare crescută de 8,9 milioane cazuri noi în 2004 şi aproximativ 1,46 milioane de decese. (14)

Cele mai multe controverse au fost generate de capacitatea protectivă a vaccinului BCG. Concluziile au subliniat că preparatul existent protejează 64-78% dintre persoanele imunizate, faţă de riscul dezvoltării unei meningite tuberculoase sau a formei diseminate de boală.

În această situaţie s-a ridicat problema dacă eforturile financiare şi logistice justifică continuarea imunizării prin administrarea vaccinului la nou-născuţi. În 2002 prin imunizarea a peste 100 milioane de nou-născuţi din 194 de ţări au fost evitate aproximativ 40.000 de cazuri de forme invazive de tuberculoză (meningiană sau urliană) la copii sub 5 ani.

În ţările din Africa, Asia de sud-est şi Pacificul occidental unde incidenţa tuberculozei este mult crescută şi acoperirea vaccinală favorabilă raportul cost-eficacitate s-a decis continuarea imunizării cu vaccinul existent. În ţările cu un nivel de dezvoltare crescut unde se mai practică vaccinarea şi unde riscul de infecţie este scăzut se proiectează o strategie de renunţare la vaccinarea sistematică a nou-născuţilor şi efectuarea unei singure doze la persoanele expuse, cum ar fi personalul medical.

Dezideratul major în prevenirea tuberculozei rămâne cel de obţinere a unui nou preparat vaccinal cu eficacitate constantă şi de lungă durată, care să protejeze în egală măsură faţă de riscul formelor grave la copil dar şi a formei pulmonare la adult. (23)

5. Programe de imunizare

Un număr mare de vaccinări, incluse în programe extinse de imunizare sau cele impuse de unele situaţii epidemiologice, trebuie să fie realizate în anumite perioade de timp, la diferite grupuri de populaţie, îndeosebi la vârsta copilăriei, motiv pentru care utilă stabilirea unui calendar în baza căruia să se organizeze desfăşurarea acţiunilor.

La întocmirea unui astfel de program trebuie să se ţină cont de particularităţile imunologice ale diverselor grupuri de vârstă, de transferul imunitar matern, natura produselor biologice disponibile, reactogenitatea, tehnica de administrare şi intervalul de timp ce trebuie să separe diversele operaţiuni de imunizare.

Există numeroase variante pentru alcatuirea acestor calendare de vaccinare care variază, în timp şi spaţiu, ca urmare a modificării continue a arsenalului de produse vaccinale, a incidenţei bolilor transmisibile şi a posibilităţilor economice.

În Europa, ţările dezvoltate au adoptat programe vaccinale cu o mare diversitate, ceea ce a generat un decalaj important în ceea ce priveşte politica de sănătate publică faţă de ţările din estul continentului. Austria, Franţa, Germania, Spania, Italia, Anglia etc. Au introdus încă din anii 2000 majoritatea preparatelor combinate atingând astfel dezideratul de imunizare rapidă şi eficientă a copiilor cu vaccinuri a căror imunogenicitate este crescută şi reactogenitate scăzută. Ţări ca Ungaria, Slovacia, Croaţia etc. au parcurs acest drum cu „paşi mai mici" depăşind perioade de tranziţie, până la schemele optimale pe care le înregistram la nivelul anului 2000. Bulgaria şi România însă intră în categoria zonelor cu mari deficienţe în asigurarea acoperirii vaccinale şi diversificarea ofertei de preparate combinate cu structuri antigenice variate (Tabelul IV).

Tabelul IV

Structura programelor Naţionale de Vaccinare în ţări din Uniunea Europeană (24)

Ţara	**DTP, Polio, MMR**	**Hib**	**HBV**	**PCV$_7$**	**HPV**
Austria	da	da	universal	universal	introdus
Belgia	da	da	universal	universal	introdus
Bulgaria	da	nu încă	universal	nu	recomandat
Cipru	da	da	universal	universal	nici o decizie
Rep. Cehă	da	da	universal	bazat pe risc	nici o decizie
Danemarca	da	da	grupuri cu risc	universal	recomandat
Estonia	da	da	universal	nu	nici o decizie
Finlanda	da	da	grupuri cu risc	nu	nici o decizie
Franţa	da	da	universal	universal	introdus
Germania	da	da	universal	universal	introdus
Grecia	da	da	universal	universal	introdus
Ungaria	da	da	universal	bazat pe risc	nici o decizie
Islanda	da	da	grupuri cu risc	bazat pe risc	nici o decizie
Irlanda	da	da	universal	universal	suspendat
Italia	da	da	universal	universal/bazat pe risc	introdus
Letonia	da	da	universal	nu	nici o decizie
Lituania	da	da	universal	nu	nici o decizie
Luxemburg	da	da	universal	universal	introdus
Malta	da	da	universal	bazat pe risc	nici o decizie
Olanda	da	da	grupuri cu risc	universal	nici-o decizie

Ţara	DTP, Polio, MMR	Hib	HBV	PCV_7	HPV
Norvegia	da	da	grupuri cu risc	universal	recomandat
Polonia	da	da	universal	nu	nici o decizie
Portugalia	da	da	universal	nu	introdus
România	da	nu încă	universal	nu	nici o decizie
Slovacia	da	da	universal	universal	recomandat
Slovenia	da	da	universal	bazat pe risc	recomandat
Spania	da	da	universal	bazat pe risc	introdus
Suedia	da	da	grupuri cu risc	universal	nici o decizie
Anglia	da	da	grupuri cu risc	universal	introdus

România în anul 2010 a adoptat o schemă vaccinală care se apropie de ceea ce numim varianta optimală dar lipsindu-i totuşi numeroase componente la care populaţia poate să opteze în mod individual. Introducerea vaccinării anti-poliomielită cu un preparat cu structură antigenică tip inactivă care a înlocuit vaccinul viu atenuat (cu multe dezavantaje legate de riscul reacţiilor postvaccinale) a fost realizată în anul 2008 iar utilizarea vaccinului combinat cu componenta anti-Hib în anul 2010 (Tabelul V).

Tabelul V
Schema de imunizare prin Programul Naţional de Vaccinare în România, 2010

Vârsta recomandată	Vaccin	Comentarii
primele 24 de ore 2-7 zile	Hep B BCG	în maternitate
2 luni	DTaP-VPI-Hib,Hep B	simultan
4 luni	DTaP-VP-Hib	simultan
6 luni	DTaP-VPI-Hib, Hep B	Simultan
12 luni	DTaP-VPI-Hib, ROR	simultan
4 ani	DTaP	
7 ani (în cls I-a)	ROR	campanii scolare
9 ani (în cls III-a)	VPI	campanii scolare
14 ani (în cls VIII-a)	dT	campanii scolare
24 ani	dT	în luna calendaristică a nasterii

Particularităţile calendarelor din Europa permit remarca înregistrării unor scheme variate de imunizare, cu diferenţe importante de la o ţară la alta, cu vaccinuri continând **antigene „istorice”** dar şi tari unde sunt utilizate preparate cu structuri noi, administrate la vârste diferit, inclusiv la categorii de populatie cu risc.Explicaţiile pot fi multiple printre care amintim particularităţile epidemiologice de la o zonă la alta, dar mai ales diferenţele importante economico-financiare.

Vaccinarea rămâne o practică prevenţională eficientă şi specifică care va trebui permanent adaptată condiţiilor ecologice, epidemiologice, sociale şi economice cu care se confruntă populaţia fiecărei ţări, regiuni sau la nivelul întregii lumi.

Vaccinologia este o ştiinţă în continuă transformare, iar dinamismul cu care aceasta face faţă schimbărilor, va garanta menţinerea echilibrului în asigurarea stării de sănătate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ivan A, Azoicăi D: *Vaccinologie*, Edit. Polirom, Iaşi, 1995
2. Buiuc T.D: *Microbiologie medicală*, Edit." Gr.T.Popa" Iaşi, 2003
3. Omran A. R.: The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change; Milbank Quarterly, 2005, 83,4,2005, 731-757.
4. Brumboiu M, Bocşan I.S.: *Vaccinuri şi vaccinări în practica medicală*, Ed. Med. Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj Napoca, 2005
5. Dittman S, Warton M, Vite C et al: Successful control of epidemic diphteria în the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned, J. Infect. Dis, 2000,181, S_{20}- S_{22}
6. Kanai K, Japan's experience în pertussis epidemiology and vaccination în the post thirty years. Jpn.J.Med Sci Biol, 1980, 33, 3, 107-143.
7. Noble G.R, Bernvier R.H, Esber E.C et al: Acellular and whole-cell pertussis vaccines în Japan. Raprt of a visit by Usscientists. JAMA, 1987, 257, 10, 1351-1356
8. Caplan A.L, Schwartz J.L, Ethics In: *Vaccines*, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, 5th Edition, Saunders Elsevier, 2008, 1677-1685
9. OMS, UNICEF, Banque Mondiale, Vaccines et novaccination: la situation dans le monde, 3ème édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010
10. Bocşan I, Epidemiologia generală a bolilor infecţioase în: *Epidemiologia practică pentru medicii de familie*, I. Bocşan, A. Rădulescu, I. Brumboiu et al, Ed. Med. Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj Napoca, 1999, 173-223
11. Sansonetti P.J: Atenuation de la virulence et construction de la vaccins vivant, Mèd malad Infect, 1989,11,554-559
12. GIVS: Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. Geneva; World Health Organization and United Nations Children's Fund, 2005
13. Witney G.C: Decline în invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N. Engl. J. Med, 2003, 348,18,1737-1746
14. *** The global buden of disease: 2004 update, Geneva, World Health Organization, 2008
15. *** Pertussis vaccines-WHO position paper. Welkly Epidemiological Record, 2005, 80, 4, 31-39
16. Watt J.P, Wolfson L.J, O'Brien K.L et al: Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b în children younger than 5 years: global estimates. Lancet, 2009, 374, 9693, 903-911
17. *** Data, statistics and graphics. WHO/IVB database for 193 WHO Member States. Word Health Organization (March 2009)
18. *** Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2009, 84, 15, 118-131
19. *** Varicella vaccines. Weekly Epidemiological Record, 1998, 73, 32, 241-248
20. Kane M.A: Global status of hepatitis B immunisation, Lancet, 1996, 348, 696
21. Cui H.Q: Progress în hepatitis B prevention through universal infant vaccination Morbidity and Mortality Weekly Report, 2007, 56, 18, 441-445
22. *** World Health Statistics Report, 2008, Geneva, WHO, 2008
23. *** TB vaccines pipeline. Woking Group on New TB Vaccines. Stop TB Partnership, (May 2009)
24. ***ECDC. Surveillance Report. Annual epidemiological report on communicable disease în Europe , 2009

II. NOȚI UNI DE PUERICULTURĂ

LAURA FLORESCU, GENOVEVA BĂLĂNICĂ

DEZVOLTAREA INTRAUTERINĂ A PRODUSULUI DE CONCEPŢIE

Evoluţia favorabilă sau nefavorabilă a embrionului/fătului este influenţată de factorii de mediu intern (intrauterini) şi/sau de factorii de mediu extern:

- tulburări utero-placentare şi hormonale materne;
- infecţii virale (rubeolă, gripă, hepatită epidemică, poliomielită, rujeolă, herpes, citomegalovirus, HIV);
- infecţii bacteriene (sifilis, listerioză, TBC);
- infecţii parazitare (toxoplasmoză);
- factori endocrini (diabet);
- factori imuni (izoimunizare Rh şi ABO, boli autoimune);
- factori mecanici (boală amniotică);
- factori iatrogeni (aminopterina, talidomida, testosteronul, progesteronul, tetraciclinele, clorotiazina, iodul);
- factori chimici;
- factori actinici (raze X, ultraviolete).

Factorii care acţionează prenatal pot produce:

- sterilitate,
- avort spontan,
- moartea fătului în uter,
- naşterea unui copil cu malformaţii,
- naşterea prematură.

În funcţie de perioada sarcinii în care factorii cu efect nociv (agenţii teratogeni) acţionează, aceştia pot determina:

- embriopatii şi/sau malformaţii (când acţionează până în săptămâna a-12-a de viaţă intrauterină)
- fetopatii (când acţionează între luna a-IV-a de sarcină şi naştere).

PERIOADELE COPILĂRIEI

Perioada de la naştere până la adolescenţă (copilăria) cuprinde mai multe etape, diferenţiate prin modificări morfologice, funcţionale, psihice şi intelectuale. Cunoaşterea caracteristicilor fiecărei etape este indispensabilă în vederea asigurării unei asistenţe medicale optime.

Prima copilărie (de la naştere până la vârsta de 3 ani) este cea mai importantă în ceea ce priveşte dezvoltarea, nutriţia şi patologia copilului.

La rândul său aceasta este împărţită în următoarele perioade:

a) nou-născut;
b) sugar;
c) copil mic (antepreşcolar).

a) *perioada de nou-născut* (primele 28 zile de viaţă) - particularităţi:

- creştere rapidă staturo-ponderală;
- existenţa unor fenomene caracteristice: scăderea fiziologică în greutate, icterul fiziologic, criza genitală, febra de sete, infarctele uratice, albuminuria fiziologică, meconiul;
- slaba dezvoltare a scoarţei cerebrale şi a funcţiilor de relaţie;

- importanţa imunităţii transmisă transplacentar;
- deficienţa funcţiilor de barieră a pielii şi mucoaselor;
- tendinţa infecţiilor de a îmbrăca aspect septicemic;
- patologia dominată de malformaţii congenitale şi afecţiuni legate de actul naşterii (traumatisme, infecţii);
- nevoile de ocrotire şi de asistenţă medicală în această perioadă sunt mari.

b) *perioada de sugar* (28 zile – 1 an) - particularităţi:
- creşterea staturo-ponderală continuă în ritm rapid;
- dezvoltarea treptată a funcţiilor de relaţie;
- dezvoltarea funcţiei locomotorii care lărgeşte sfera de cunoaştere a copilului;
- apariţia primului sistem de semnalizare;
- apariţia dentiţiei şi dezvoltarea funcţiei digestive care permit diversificarea alimentaţiei;
- dezvoltarea imunităţii active proprii cu reducerea rolului imunităţii transplacentare;
- patologia dominată de boli ale aparatului respirator, digestiv, ale urechii medii;
- în această perioadă familia are un rol deosebit de important în stimularea dezvoltării motricităţii, limbajului şi a afectivităţii;
- se va continua o atentă supraveghere a copilului de către personalul medico-sanitar, consultaţiile de puericultură fiind deosebit de necesare.

c) *perioada de copil mic* (1-3 ani) - particularităţi:
- încetinirea ritmului de creştere;
- completarea primei dentiţii;
- alimentaţia va fi variată asemănătoare cu cea a adultului;
- desăvârşirea funcţiei motorii;
- formarea reflexelor condiţionate – cuvântul capătă valoarea unui nou sistem de semnalizare;
- imunitatea prezintă o dezvoltare progresivă susţinută prin vaccinări;
- patologia este alcătuită de boli infecto-contagioase, intoxicaţii accidentale, traumatisme;
- climatul psiho-afectiv al familiei este deosebit de important în dezvoltarea copilului.

Copilăria a-II-a (între 3 şi 7 ani) - particularităţi:
- dezvoltarea complexă a sistemului nervos central şi implicit a gândirii, vorbirii, locomoţiei;
- ritm de creştere mai lent;
- alimentaţia este apropiată de cea a adultului;
- patologia dominată de boli contagioase, apar unele boli noi ca reumatismul articular acut, cardiopatiile dobândite, tuberculoza osteo-articulară.

Copilăria a-III-a (de la vârsta de 6-7 ani până la sfârşitul pubertăţii) - împărţită în două subdiviziuni:

⇒ *perioada de şcolar mic* (de la vârsta de 6-7 ani până la debutul pubertăţii - vârsta de 10-11 ani la fete şi 12-13 ani la băieţi) –particularităţi:
- maturizarea zonelor corticale ale creierului,
- încetinirea creşterii în prima parte a perioadei urmată de o accelerare în perioada prepubertară;
- dentiţia definitivă înlocuieşte progresiv dentiţia de lapte;
- alimentaţia este similară cu cea a adultului;
- patologia este reprezentată de infecţii acute de căi respiratorii superioare, afecţiuni cutanate, hepatita virală, tuberculoză, hemopatii maligne, bolile contagioase sunt rare datorită imunizării spontane (îmbolnăvire) sau provocate (vaccinări).

⇒ *perioada de şcolar mare* (pubertatea corespunde apariţiei menarhei la fete, între 11 şi 14 ani şi dezvoltării funcţiei sexuale la băieţi, între 13 şi 16 ani) – particularităţi:
- se încetineşte ritmul creşterii staturale;
- se accelerează creşterea în greutate;
- se modifică dimensiunile unor segmente – înfăţişarea este armonioasă apropiată de cea a adultului;

- dezvoltarea intelectuală este intensă, dar prezintă o mare labilitate psihică şi vegetativă;
- apărarea imunitară suferă o deprimare tranzitorie ce are ca rezultat o sensibilitate şi rezistenţă mică la infecţiile curente;
- patologia acestei perioade cuprinde tulburările stării de nutriţie de la subnutriţie la obezitate, deformări osoase apărute datorită creşterii rapide şi poziţiilor vicioase, tulburări de comportament, boli maligne.

Maturizarea sexuală este apreciată pe cronologia apariţiei caracterelor sexuale secundare şi anume aprecierea dezvoltării organelor genitale externe, apariţia pilozităţii pubiene, axilare, faciale pentru băieţi iar pentru fete dezvoltarea sânilor şi pilozitatea pubiană.

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA

Creşterea şi dezvoltarea, cele mai importante fenomene ale copilăriei, se desfăşoară concomitent, dar fiecare cu un ritm propriu.

Dezvoltarea = modificarea organelor şi aparatelor în vederea atingerii funcţionalităţii optime.

Creşterea = mărirea cantitativă a celulelor, ţesuturilor şi organelor

Creşterea are două componente:
- creşterea cantitativă (hiperplazie şi hipertrofie celulară);
- creşterea calitativă (diferenţiere celulară).

Creşterea organismului se desfăşoară conform următoarelor legi:

a) legea alternanţei – creşterea şi dezvoltarea nu se fac simultan în aceleaşi proporţii în întreg organismul, segmentele corpului nu cresc toate în acelaşi timp, ci alternativ (ex: membrele superioare nu cresc în acelaşi timp cu cele inferioare);

b) legea proporţiilor – fiecare perioadă a copilăriei are un anumit ritm de creştere (mai accelerat în primii doi ani de viaţă, scade ulterior, se accentuează prepubertar şi scade din nou la stabilirea maturităţii sexuale);

c) legea creşterii inegale – creşterea şi dezvoltarea nu se fac în aceleaşi proporţii, fiecare segment al corpului are propriul său ritm de creştere;

d) legea antagonismului morfologic şi ponderal – pe durata perioadei de creştere acumulativă, diferenţierea este redusă şi invers.

Creşterea şi dezvoltarea copilului sunt influenţate de factori exogeni, endogeni şi patologici, care acţionează prin mecanisme complexe.

Factorii exogeni – alimentaţia, mediul geografic, factorii socio-economici, factorii afectiv-educativi, exerciţiile fizice, noxele chimice şi radiaţiile, factorii culturali.

Alimentaţia îşi exercită influenţa asupra creşterii chiar din viaţa intrauterină deoarece o alimentaţie deficitară a femeii gravide determină naşterea unor copii cu greutate mică. Alimentaţia postnatală trebuie să asigure toate elementele nutritive plastice, energetice şi biocatalizatoare corespunzătoare perioadelor de vârstă.

Carenţa alimentară afectează în primul rând creşterea ponderală..

Supraalimentaţia precoce favorizează dezvoltarea obezităţii prin hipertrofia şi hiperplazia adipocitelor.

Mediul geografic influenţează creşterea prin condiţiile de microclimat: aer, soare, lumină, temperatură, umiditate, presiune atmosferică, raze ultraviolete. Efectele lor sunt mai importante în primii 5 ani de viaţă.

Factorii socio-economici care influenţează creşterea staturo-ponderală sunt: condiţiile sanitare, morbiditatea infecţioasă şi parazitară, locuinţa, profesia părinţilor, dinamica socială, situaţia financiară, stress-ul.

Factorii afectiv-educativi influenţează dezvoltarea psiho-intelectuală a copilului. Microclimatul social favorabil are cea mai mare importanţă în primii trei ani de viaţă.

Exercițiile fizice aplicate din primul an de viață, la început sub forma masajelor apoi a gimnasticii pentru sugar favorizează dezvoltarea somatică şi motorie a copilului. Ulterior practicarea unui sport adaptat posibilităţilor copilului are un rol favorabil de stimulare a creşterii şi dezvoltării.

Noxele chimice, radiațiile, diverse traumatisme pot influenţa negativ creşterea şi dezvoltarea.

Factorii culturali pot avea efecte limitative în dezvoltarea copilului.

Factorii endogeni:

Factorii genetici sunt responsabili de caracterele constituţionale, individuale ale produsului de concepţie şi de dinamica creşterii până la maturizare, după tipul morfologic familial. Factorii ce acţionează ulterior pot devia într-un mod mai mult sau mai puţin reversibil, creşterea şi dezvoltarea hotărâtă genetic.

Factorii hormonali intervin atât prenatal cât şi postnatal.

Hipofiza intervine în creştere prin hormonul somatotrop (STH) Acesta produce proliferarea condrocitelor în cartilajul seriat şi creşterea în lungime a oaselor.

Tiroida intervine în dezvoltarea creierului, în creşterea dinţilor şi în termogeneză. Prin intermediul tiroxinei produce hipertrofia condrocitelor în cartilajul de creştere al osului şi mineralizarea scheletului.

Glandele suprarenale intervin în creştere prin hormonii glucocorticoizi şi mineralocorticoizi.

Hormonii glucocorticoizi inhibă creşterea şi activează catabolismul proteinelor.

Hormonii mineralocorticoizi stimulează sinteza de ADN şi reabsorbţia tubulară de sodiu şi apă.

Timusul participă la sistemele de apărare specifică antiinfecţioasă având rol de maturare a limfocitelor T, timodependente.

Pancreasul endocrin influenţează creşterea prin insulină, un hormon anabolizant şi glucagon, un hormon catabolizant.

Paratiroidele prin intermediul parathormonului intervin în homeostazia calciului şi în calcifierea scheletului.

Glandele sexuale acţionează prin intermediul hormonilor androgeni, cu efect anabolic şi estrogeni, care stimulează mai puţin creşterea, dar exercită un efect important în calcifierea cartilajului de creştere.

Factorii patologici:

- endocrinopatii infantile: mixedem, nanism hipofizar;
- factori care acţionează asupra gravidei:
- infecţii acute sau cronice (lues, malarie);
- intoxicaţii cronice (alcoolism, tabagism, saturnism);
- tulburări de nutriţie (subalimentaţie);
- factori care acţionează asupra copilului:
- tulburări cronice de nutriţie şi digestie;
- afecţiuni ale SNC;
- boli congenitale de cord;
- boli congenitale renale;
- anomalii cromosomiale;
- afecţiuni viscerale cu evoluţie prelungită (fibroza chistică).

CRITERIILE PENTRU APRECIEREA CREŞTERII

Creşterea şi dezvoltarea normală a sugarului şi copilului se apreciază prin monitorizarea:

- creşterii ponderale;
- creşterii staturale;
- perimetrului cranian;
- unor indici (indice ponderal, indice de nutriţie, indice de masă corporală).

Creşterea ponderală trebuie controlată şi supravegheată prin cântărirea regulată.

Curba ponderală lent ascendentă sau staţionarea în greutate este cauzată cel mai frecvent de greşeli de alimentaţie, dar poate să apară şi în contextul unei patologii asociate.

Greutatea medie a nou născutului la termen este 3000 g, cu variaţii între 2500 – 4500g. Copiii cu greutatea la naştere (Gn) sub 2500 g se numesc copii cu greutate mică la naştere.

Aprecierea sporului lunar se poate face după următoarea schemă:

- lunile I, II, III, IV – 750g/lună =3000g;
- lunile V, VI, VII, VIII – 500g/lună=2000g;
- lunile IX, X, XI, XII – 250g/lună =1000g.

Se admit variaţii în plus sau în minus de 100 g.

Greutatea la 1 an = 9000g.

Între 1-2 ani creşte cu aproximativ 250g/lună.

Greutatea la 2 ani = 12 kg.

După vârsta de 1 an se foloseşte următoarea formulă: **G = 2xV + 9 Kg (V = vârsta în ani)**

Creşterea staturală este parametrul antropometric care reflectă cel mai fidel vârsta în perioada de sugar.

Talia (T) = distanţa de la vertex la plante

T la nou născut = 50 cm cu variaţii între 47-55 cm.

După naştere sugarul creşte în talie astfel:

- luna I – 4 cm;
- luna II, III – 3 cm/lună; ⇒ **1 an T = 70-72 cm**
- luna IV – 2 cm;
- Luna V – XII – 1 cm/lună

sau:

- 0 –3 luni – 3 cm/lună;
- 4 – 6 luni – 2 cm/lună;
- 7 – 12 luni – 1 cm/lună.

Între 1-2 ani creşte cu aproximativ 1 cm/lună

⇒ **la 2 ani T = 80-82 cm.**

Peste 2 ani T se calculează cu ajutorul formulei: **T = 5xV + 80 (V=vârsta în ani)**

Permetrul cranian (Pc) la nou născut = 35 cm; la 1 an = 45 cm

Pentru aflarea Pc în cursul primului an de viaţă se foloseşte formula: **Pc = T/2 + 10 (± 2)**

Perimetrul mediu al braţului

Perimetrul mediu al braţului se măsoară la mijlocul distanţei dintre acromion şi vârful olecranului; la copilul mic o valoare mai mică sau egală cu 13 cm este un indicator al malnutriţiei proteino-energetice.

Indicele ponderal (I.P.) reprezintă raportul dintre greutatea reală (Gr) şi greutatea ideală (Gi) a unui copil de aceeaşi vârstă.

I.P. = G reală/G ideală (a unui copil de aceeaşi vârstă)

Când I.P. este > 1,10 – copil paratrofic

Când I.P. este cuprins între 0,90 – 1,10 – copil eutrofic – se admite un deficit ponderal de 10%.

0,89 – 0,76 – malnutriţie proteino-energetică (MPE) gr.I

0,75 – 0,61 – MPE gr II

≤ 0,60 - MPE gr. III

Indicele de nutriţie (I.N.) reflectă mai fidel starea de nutriţie a copilului:

I.N. = G reală/G ideală pentru talie:

0,90 – 1,10 – copil eutofic;
0,89 – 0,81 – MPE gr. I
0,80 – 0,71 – MPE gr. II;
≤ 0,70 – MPE gr. III.

Indicele masei corporale (body mass index = BMI) este raportul dintre G (kg) şi T^2 (m^2).

BMI = 100 x G (kg) / T^2 (m)

normal BMI: nou- născut = 13; la 1 an = 18; la 6 ani = 15.

LENGTH

WEIGHT

cm: 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40

in: 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15

Percentiles (length): 98, 95, 85, 75, 50, 25, 10, 5, 2

Percentiles (weight): 98, 95, 90, 75, 50, 25, 10, 5, 2

kg: 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2

lb: 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6

AGE (MONTHS)

Birth, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24

Mother's Stature ______			Gestational		Comment
Father's Stature ______			Age: ______ Weeks		
Date	Age	Weight	Length	Head Circ.	
	Birth				

Published by the Centers for Disease Control and Prevention, November 1, 2009
SOURCE: WHO Child Growth Standards (http://www.who.int/childgrowth/en)



HEAD CIRCUMFERENCE

HEAD CIRCUMFERENCE

WEIGHT

WEIGHT

LENGTH

cm	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110
in	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43						

cm	46	48	50	52	54	56	58	60	62
in	18	19	20	21	22	23	24		

Date	Age	Weight	Length	Head Circ.	Comment

Published by the Centers for Disease Control and Prevention, November 1, 2009
SOURCE: WHO Child Growth Standards (http://www.who.int/childgrowth/en)

CDC

***To Calculate BMI:** Weight (kg) ÷ Stature (cm) ÷ Stature (cm) x 10,000
or Weight (lb) ÷ Stature (in) ÷ Stature (in) x 703

BMI

35 34 33 32 31 30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12

95 90 85 75 50 25 10 5

kg/m² AGE (YEARS) kg/m²

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

LENGTH

WEIGHT

AGE (MONTHS)

Birth 3 6 9 12 15 18 21 24

Mother's Stature ______ Father's Stature ______			Gestational Age: ______ Weeks		Comment
Date	Age	Weight	Length	Head Circ.	
	Birth				

Published by the Centers for Disease Control and Prevention, November 1, 2009
SOURCE: WHO Child Growth Standards (http://www.who.int/childgrowth/en)



***To Calculate BMI**: Weight (kg) ÷ Stature (cm) ÷ Stature (cm) x 10,000
or Weight (lb) ÷ Stature (in) ÷ Stature (in) x 703

BMI

kg/m² **AGE (YEARS)** **kg/m²**

Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts



Valorile obţinute ale acestor parametri antropometrici vor fi comparate cu cele ale altor copii sănătoşi, de aceeaşi vârstă, sex, zonă geografică, ţară din graficele/curbele de creştere standardizate.

Acestea sunt curbe „Gaussiene” şi curbe dinamice, derivate matematic, denumite „percentile”sau derivaţii standard (în raport cu formula utilizată).

➢ Pe curba „Gaussiană” valorile greutăţii, ale taliei şi ale perimetrului cranian, la o vârstă dată se prezintă astfel:

- Valoarea medie se află în vârf, valorile minus pe ramura ascendentă, valorile plus pe ramura descendentă.
- Valorile normale = ± 2 D.S. (derivaţii standard)
  - 1 D.S. include 66,6%;
  - 2 D.S. include 95%;
  - 3 D.S. include 99,7%.

➢ Percentilele indică poziţia unei măsurători într-o serie tipică de 100.

- Percentilul „10” = copilul este mai mare decât 9% dintre copiii de aceeaşi vârstă şi sex;
- Percentilul „50” = un număr egal de copii sunt mai mici decât cel măsurat.
- Percentilul „1” = - 3 D.S. Percentilul „84” = + 1 D.S.
- Percentilul „3” = - 2 D.S. Percentilul „97” = + 2 D.S.
- Percentilul „16” = - 1 D.S. Percentilul „99” = + 3 D.S.

Compararea datelor obţinute la copil cu graficele permit evaluarea caracterului creşterii:

- regulată – dacă se situează constant pe aceeaşi curbă (percentil);
- neregulată – cu perioade de încetinire şi accelerare.

ALIMENTAŢIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Definiţie: Nutriţia reprezintă totalitatea proceselor fizico-chimice de asimilare şi dezasimilare a alimentelor în organism, prin care se asigură menţinerea vieţii, funcţiile fiziologice şi energia necesară dezvoltării organismului.

Nevoile nutritive sunt dependente de vîrstă, sex, greutate corporală, starea de sănătate sau de boală.

În raţia calorică trebuie să existe o anumită proporţie între caloriile furnizate de cele trei principii alimentare maximale şi anume: lipidele 35% din totalul caloriilor, proteinele 12-15%, iar glucidele 45%.

La sugari, nevoile nutriţionale calitative sunt:

Principii alimentare maximale	Alimentaţia naturală	Alimentaţia artificială
Proteine	2 – 2,5 g/kg/zi	3 – 3,5 g/kg/zi
Lipide	4 – 6 g/kg/zi	4 – 6 g/kg/zi
Glucide	10 – 12 g/kg/zi	10 – 12 g/kg/zi

La prematur, cu rata de creştere mai mare, nevoile proteice sunt mai mari – 2,5 - 4,5 g/kg/zi.

Aceste principii alimentare trebuie să se găsească într-un anumit raport, “**echilibrul alimentar**”. Raportul între P:L:G este 1:2:4.

PROTEINELE nu sunt stocate în organism precum lipidele şi glucidele, de aceea este necesar ca aportul să fie zilnic.

Proteinele reprezintă atât structura de rezistenţă a celulelor, cât şi principalul component în majoritatea fluidelor şi secreţiilor organismului.

Nevoile de proteine ale organismului sunt cantitative şi calitative.

În primele luni de viaţă sursa de proteine este reprezentată exclusiv din lapte.

***Deficitul* de aport proteic poate determina încetinirea creşterii, scăderea sintezei enzimelor, a hormonilor, imunoglobulinelor şi chiar apariţia edemelor hipoproteice (edeme de foame).**

Excesul de proteine în alimentaţie determină tulburări digestive, suprasolicitarea funcţiei renale şi perturbarea echilibrului acido-bazic. Raţiile hiperproteice produc hiperamoniemie care atunci când este de durată se asociază cu un coeficient de inteligenţă redus. Excesul proteic favorizează dezvoltarea obezităţii.

GLUCIDELE.reprezintă pentru organism:
- principala sursă de energie;
- au rol plastic şi participă la mielinizare şi dezvoltarea creierului;
- intră în structura pereţilor celulari şi a membranelor celulare;
- reprezintă o sursă de căldură pentru organism.

Nevoile de glucide:
- prematuri: 11 - 14 g/kg/zi;
- sugar şi copil mic: 12 g/kg/zi;
- preşcolar: 10 g/kg/zi;
- şcolar: 8 g/kg/zi.

***Excesul* de glucide determină obezitate, diabet zaharat, carii dentare.**

LIPIDELE reprezintă substratul cu cea mai mare densitate energetică.

Rolul lipidelor în organism:
- reprezintă principala sursă de energie;
- au rol plastic prin participarea la formarea unor celule şi ţesuturi;
- intră în structura unor hormoni;
- participă la menţinerea integrităţii tegumentelor;
- sunt necesare pentru creşterea şi dezvoltarea normală, în special a creierului şi retinei;
- vehiculează şi favorizează resorbţia vitaminelor liposolubile;
- intervin în formarea anticorpilor.

Nevoile de lipide sunt:
- sugar: 4-6 g/kg/zi;
- 1-3 ani: 4-5 g/kg/zi;
- 4-6 ani: 2-3 g /kg/zi;
- şcolar: 2 g/kg/zi.

Carenţa de lipide din alimentaţie determină leziuni cutanate (necroză, descuamaţie), alopecie, trombocitopenie şi disfuncţie plachetară, infecţii repetate, falimentul creşterii.

Excesul de lipide în alimentaţie produce obezitate, steatoză hepatică, steatoree şi este potenţial aterogen.

NECESITĂŢI HIDROMINERALE

Cea mai imperioasă nevoie a organismului o constituie prezenţa **apei** şi această necesitate este cu atât mai mare cu cât organismul este mai tânăr. Nou născutul are nevoie de 180-200 ml/kg/zi, sugarul de 150 ml/kg/zi, după vârsta de 1 an nevoile scad la 100 ml/kg/zi.

La nou născut şi sugar apa totală reprezintă 75% din greutatea corporală, repartiţia fiind 40% extracelular şi 35% intracelular.

Deshidratările se produc pe seama apei extracelulare. Deshidratarea peste 10% determină tulburări metabolice severe.

MINERALELE au rol plastic şi participă la desfăşurarea unor procese vitale în organism, nevoile organismului fiind mai mari în perioadele de creştere.

Sursa alimentară de substanţe minerale este reprezentată de produsele animale, vegetale şi apă.

Calciu (Ca) - aportul oral necesar la sugar trebuie să fie de 400-500 mg/zi. Acest aport va fi absorbit şi utilizat corect doar în prezenţa vitaminei D în doză suficientă.

Aportul recomandat de calciu este:
- între 0-6 luni – 400 mg/zi;
- între 6-12 luni – 600 mg/zi;
- peste 1 an – 800 mg/zi;
- la adolescenţă – 1200 mg/zi.

Fosfor (P) – nevoile sunt legate de creşterea osoasă, raportul ideal Ca/P din dietă pentru o bună absorbţie este de 1,5.

Sodiu (Na) - aportul de sodiu este necesar pentru absorbţia glucidelor la nivelul intestinului şi pentru creştere.

Nevoile de sodiu (după Foman) sunt:
- 0 – 4 luni – 2,5 mEq/zi;
- 5 – 12 luni – 7 mEq/zi.

Aceste nevoi sunt acoperite de 0,25-0,50 g Na/zi.

Fier (Fe) - aportul de fier trebuie să asigure compensarea pierderilor bazale (cutanate şi urinare) şi încorporarea fierului în hemoglobină şi mioglobină/alţi pigmenţi cu fier.

Nevoile de fier depind de stocurile din organsim şi de forma de aport având în vedere că biodisponibilitatea este variabilă, şi anume între 5-10% din fierul ingerat.

Aportul dietetic recomandat:
- 0-6 luni – 6 mg/zi;
- 6 luni–10 ani – 10 mg/zi;
- adolescenţi - fete 12-24 mg/zi;
  - băieţi 9-18 mg/zi.

Profilaxia anemiei carenţiale feriprive cuprinde două etape:

➢ Tratamentul profilactic antenatal, la mamă:

- regim alimentar echilibrat al mamei (să nu lipsească din dietă legumele verzi şi fructele, ouăle, carnea);
- control sistematic al hemoglobinei (Hb)din luna V-VI de sarcină;
- administrarea de preparate de fier în ultimul trimestru de sarcină (când Hb este peste 11 g/dl cu Fe 30-60 mg/zi, când Hb este sub 11 g/dl se administrează 60-100 mg/zi de Fe în asociere cu acid folic).

➢ Tratamentul profilactic postnatal – la copil:

- ligatura tardivă a cordonului ombilical, după încetarea pulsaţiilor acestuia (asigură transferul a 40-60 mg fier);
- alimentaţia la sân precoce şi prelungită;

- diversificarea alimentaţiei: la 4-41/2 luni pentru sugarii alimentaţi cu lapte praf standard sau lapte de vacă; la 5-6 luni pentru cei alimentaţi natural cu supă de legume, carne, ficat, gălbenuş de ou, legume verzi, cereale fortificate cu Fe;
- suplimentare cu Fe 1-2 mg Fe^{++}/Kg/zi de la 6-8 săptămâni până la un an pentru prematuri, gemeni, dismaturi, hemoragie maternă la naştere, tulburări digestive, infecţii recurente, copii care au ritm rapid de creştere;
- profilaxie sistematică cu Fe 10-25 mg/zi (sau 1-2 mg/Kg) pentru toţi nou-născuţii la termen cu greutate normală, de la 6 luni (pentru minimum 3 luni). Se recomandă preparate de fier condiţionate ca sirop sau picături (niciodată drajeuri); se administrează între supturi/mese sau înaintea unei mese în doză unică.

Surse alimentare bogate în minerale

Calciu	Lapte, brânză, sardele, verdeţuri
Fosfor	Carne de pasăre, lapte, brânză, ouă, legume verzi, fructe

Fier	Ficat, carne, ouă, peşte, cereale, fasole boabe, spanac, tomate, fructe

MICROMINERALELE

Microminerale, deşi necesare în cantităţi foarte mici, sunt micronutrienţi esenţiali ce trebuie furnizaţi prin dietă, deoarece organismul uman nu îi poate sintetiza. Cele mai importante pentru sănătatea copilului sunt: iodul, fluorul, zincul, seleniul, cuprul, cromul, manganul.

MICROMINERALE	NECESAR/zi sugar	SURSE DIETETICE
Zinc	3-5 mg	Carne, ficat, peşte
Iod	40-50 µg	Sare iodată, legume, peşte
Cupru	0,30– 0,50 mg	Carne, legume, ciocolată, nuci, peşte
Mangan	0,50 – 1 mg	Carne, peşte, nuci, banane
Fluour	0,50-1,50 mg	Apă potabilă, ceai
Crom	0.05 – 2 mg	Brânză, carne, cereale integrale, drojdie
Seleniu	10 – 40 µg	Carne, peşte, cereale integrale, ciuperci

VITAMINELE sunt cofactori esenţiali, necesarul variind cu vârsta şi/sau cu existenţa unor boli.

Sunt clasificate în vitamine liposolubile şi hidrosolubile.

O dietă echilibrată nu necesită suplimentarea vitaminică, cu două excepţii:

- vitamina D în primii ani de viaţă – carenţa determină apariţia rahitismului;
- vitamina K (K_1) administrată la naştere în doză de 1 mg previne riscurile hemoragice la nou născut;

Surse alimentare bogate în vitamine

Vitamine liposolubile	
Vitamina A (retinolul)	Lapte fortifiat, ouă, ficat, unt, morcovi, varză
Vitamina D	Lapte fortifiat, peşte, gălbenuş de ou
Vitamina E	Ulei de seminţe/cereale, nuci, fasole boabe, soia, legume cu frunze verzi
Vitamina K	Lapte de vacă, legume cu frunze verzi, ficat, uleiuri vegetale
Vitamine hidrosolubile	
Vitamina B_1 (tiamina)	Lapte, carne, cereale integrale, legume
Vitamina B_2 (riboflavina)	Lapte, carne, ouă, legume verzi, cereale
Vitamina B_3 (niacina, nicotinamida, PP)	Carne, peşte, lapte, legume verzi, cereale integrale
Vitamina B_5 (acidul pantotenic)	Carne, lapte, ouă, legume, cereale integrale
Vitamina B_6 (piridoxina)	Carne, ficat, lapte, cereale integrale, soia
Vitamina B_8 (biotina)	Ficat, gălbenuş de ou, alune
Vitamina B_9 (acidul folic/folatul)	Legume cu frunze verzi, cereale, ficat, nuci
Vitamina B_{12} (cobalamina)	Lapte, carne , ouă
Vitamina C (acidul ascorbic)	Citrice, tomate, varză

Vitamina D poate proveni din două surse majore:

- exogenă, alimentară sub formă de vitamină D_3 (colecalciferol – de origine animală) şi vitamina D_2 (ergocalciferol – de origine vegetală).

- endogenă (sursa principală), din 7-dehidrocolesterol, precursorul cutanat al vitaminei D. Sub acţiunea razelor ultraviolete acest precursor aflat în piele se transformă în colecalciferol (vitamina D_3).

Sărăcia în vitamina D a laptelui matern, a laptelui de vacă, a preparatelor de lapte industriale neîmbogăţite cu vitamina D şi creşterea accelerată a scheletului copilului în primii ani de viaţă impun suplimentarea raţiei alimentare zilnice în mod continuu în primii doi ani de viaţă prin efectuarea profilaxiei rahitismului.

Profilaxia rahitismului cuprinde două etape:

- *profilaxia prenatală* - prin administrarea la femeia gravidă în ultimul trimestru de sarcină, zilnic a câte 500 – 1000 de UI de vitamina D per os şi prin asigurarea unui aport alimentar minim zilnic de calciu, de 1200mg. Când nu se poate administra zilnic vitamina D, se recomandă 4000- 5000 UI/săptămână, per os. Numai în cazul în care nu se poate folosi nici una dintre cele 2 tipuri de administrări se recurge la administrarea unui stoss de 200 000 UI per os la începutul lunii a VII-a de sarcină. Este contraindicată administrarea parenterală (poate determina stenoză aortică la făt).
- *profilaxia postnatală* poate fi efectuată în două moduri:

- profilaxia fracţionată (fiziologică, modernă) constă din administrarea zilnică de vitamină D în cantitate de 400-800 UI/zi, în medie 500 UI, începând de la vârsta de 7-10 zile de viaţă până la 18-24 luni. După vârsta de 24 luni (2 ani) vitamina D se va administra până la vârsta de 12 – 15 ani, în perioadele neînsorite ale anului (din septembrie până la sfârşitul lunii aprilie) zilnic 500 UI sau la interval de 7-10 zile 4 000-5 000 UI, per os, din soluţia uleioasă (Vit.A+D_2).

Numai administrarea fracţionată de vitamină D este fiziologică deoarece:

- se asigură o absorbţie bună, mai ales dacă se administrează în timpul unei mese;
- nu este solicitat sistemul de transport şi nici cel de activare a vitaminei D;
- organele ţintă nu sunt supuse salturilor de adaptare;
- nu există pericolul intoxicaţiei.

- profilaxia clasică constă din administrarea de doze „stoss” de vitamină D.

Profilaxia cu doze stoss este una de rezervă, utilizată doar în cazul în care medicul de familie nu poate relaţiona cu familia.

1 doză = 200 000 UI. Prima doză se va administra la vârsta de 7-10 zile, apoi se repetă la 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24 luni.

Peste vârsta de 24 luni, profilaxia rahitismului se va face doar în anotimpul rece şi numai la recomandarea medicului, câte 400 000 UI/an în 2 doze de 200 000 UI în lunile ianuarie-februarie şi apoi repetată în luna martie-aprilie.

Stoss profilaxia rămâne rezervată numai cazurilor de excepţie şi este contraindicată forma injectabilă în afara unor situaţii: malabsorbţii şi diarei cronice.

Doze mai mari de vitamină D – 2 000 UI/zi sunt recomandate copiilor cu greutate mică la naştere/prematurilor, copiilor cu piele pigmentată, celor aflaţi în tratament anticonvulsivant sau corticoizi de lungă durată.

Se consideră că nu este necesară administrarea de calciu în profilaxia rahitismului dacă alimentaţia copilului conţine minimum 500 ml lapte pe zi.

Suplimentarea cu calciu a raţiei alimentare se impune doar la gravide în ultimul trimestru de sarcină, la prematuri şi la copiii care primesc sub 500 ml lapte/zi, doza recomandată fiind 50mg/kg/zi calciu elemental.

Necesităţi dietetice recomandate pentru vitamine

VITAMINE	Sugar	Copil mic

Vitamina A	1000 UI/zi	2000 UI/zi
Vitamina D	400-800 UI/zi	400-500 UI/zi
Vitamina E	3-5 mg/zi	5-10 mg/zi
Vitamina K	5 µg/zi	5-65 µg/zi
Vitamina B_1	0.30-0,50 mg/zi	1-2 mg/zi
Vitamina B_2	0,40-0,60 mg/zi	1 mg/zi
Vitamina B_3	6-8 mg/zi	10-20 mg/zi
Vitamina B_5 (acidul pantotenic)	2-3 mg/zi	5-7 mg/zi
Vitamina B_6	0,30-0,50 mg/zi	1-2 mg/zi
Vitamina B_8	1 mg/zi	2 mg/zi
Vitamina B_9 (acidul folic)	20-50 µg/zi	75-200 µg/zi
Vitamina B_{12}	0,50-2 µg/zi	2 µg/zi
Vitamina C	30-50 mg/zi	50-60 mg/zi

ALIMENTAŢIA NATURALĂ

Definiţie: Alimentaţia copilului din primele 4 - 6 luni de viaţă exclusiv cu lapte uman.

Alimentaţia exclusiv naturală, conform OMS şi UNICEF, înseamnă folosirea laptelui matern fără utilizarea tetinei sau suzetei (trebuie accentuat rolul negativ al acesteia din urmă pentru alimentaţia la sân). Sugarul care pe lângă laptele uman primeşte apă sau ceai este alimentat predominant (preponderent) la sân.

Secreţia laptelui uman cuprinde trei stadii:
- colostrul;
- laptele de tranziţie;
- laptele matur.

COLOSTRUL
- secreţia lactată în primele 5 zile după naştere.
- un lichid galben opac, cu pH alcalin favorabil activităţii enzimelor laptelui.
- mai bogat în proteine şi imunoglobuline (Ig) decât laptele matur.

Proteine: între 27-41 g/l, cantitate ce diminuă ulterior. Din cantitatea totală de imunoglobuline 90% sunt IgA (anticorpi antipoliomielitici, anticoli, antistafilococici, anticoxakie).

Glucidele: 55-60 g/l. Oligozaharidele, bogat reprezentate, favorizează implantarea bacilului bifidus în intestinul nou-născutului.

Lipidele: 30g/l, conţin cantităţi mari de acizi graşi nesaturaţi esenţiali, cu rol în dezvoltarea sistemului nervos al nou-născutului.

Sărurile minerale (3,9g/l): nivel de sodiu, fosfor, calciu, fier, zinc, cupru mare, în concordanţă cu al proteinelor, iar **vitaminele** A, E, C, B_{12} sunt bine reprezentate în colostru comparativ cu laptele matur.

Valoarea calorică a colostrului este de 580 kcal/l.

LAPTELE DE TRANZIŢIE:
- între ziua a 6-a şi a 10-a postpartum.
- proteinele, sărurile minerale şi pH-ul diminuă
- creşte nivelul lipidelor şi al lactozei
- conţinutul în fosfor este mai mare
- cresc progresiv majoritatea vitaminelor din grupul B.

LAPTELE UMAN (MATUR)

Proteinele totale (10g/l din care 4g/l cazeina şi 6g/l proteinele din lactoser - lactalbumine şi lactoglobuline). Laptele uman (l.u.) este un lapte de tip albuminos în comparaţie cu laptele de vacă (l.v.) care este bogat în cazeină, motiv pentru care laptele uman este mult mai uşor de digerat

Cazeina reprezintă mai puţin de 50% din proteinele laptelui uman, dar prin capacitatea sa de a forma agregate stabile care includ calciul şi fosforul, permite realizarea unor concentraţii ale acestora în lapte mai mari.

Laptele uman matur mai conţine:

- proteine şi alţi factori cu proprietăţi imunologice, hormoni;
- liganzi specifici pentru unele minerale şi vitamine.

Lipidele (36-40 g/l) reprezintă componenta cea mai variabilă a l.u., conţinutul de acizi graşi reflectând starea de nutriţie şi aportul dietetic al mamei. Ele sunt reprezentate mai ales de acizi graşi nesaturaţi dintre care acidul linoleic are rolul cel mai important şi este de 5 ori mai mult în l.u. decât în l.v.

Laptele uman are un conţinut optim în acizi polinesaturaţi (P.U.F.A) şi în metaboliţi cu lanţ lung ai acestora (L.C.-P.U.F.A.). Aceştia contribuie la perfecţionarea funcţiei neurologice şi vizuale.

Lipaza laptelui uman facilitează digestia grăsimilor şi eliberarea de acizi graşi rapid utilizabili pentru metabolismul energetic.

Laptele uman este mai bogat în colesterol, decât laptele de vacă, ceea ce este important pentru prematuri.

Spre sfârşitul suptului cantitatea de lipide din laptele uman creşte de 4-5 ori producând senzaţia de saţietate.

Glucidele (70 g/l) sunt reprezentate de lactoză 60 g/l şi oligozaharide 10 g/l. Lactoza este sintetizată de glanda mamară din glucoza sanguină. Ea este sursă de galactoză (intră în compoziţia cerebrozidelor creierului), are rol fermentativ/antiputrefactiv, stimulează absorbţia calciului.

Glicoproteinele laptelui uman reprezintă substratul colonizării intestinului cu flora lactobacilară bifidogenă (Lactobacilus bifidus) care prin producerea de acid lactic şi acetic, inhibă creşterea unor microorganisme (E. coli, Shigella, fungi). Bacilul bifidus, prin acidifierea mediului intestinal, favorizează absorbţia de Ca, Fe, a vitaminei D şi lipidelor. De asemenea intervine în sinteza de vitamină B şi K. Astfel bacilul bifidus are rol antianemic, antirahitic şi antiinfecţios.

Oligozaharidele au rol în apărarea antiinfecţioasă.

Sărurile minerale (2 g/l) – faţă de 8 g/l în l.v.

Laptele uman conţine de 3 ori mai puţin Na, Cl, K, Ca, Mg şi de 6 ori mai puţin fosfor faţă de l.v.

Încărcătura electrolitică mică a laptelui uman scade nevoia sugarului alimentat natural pentru aport suplimentar de apă.

Calciul şi fosforul sunt în concentraţii mult mai mici decât în l.v., dar raportul Ca/P de 2-2,2 din laptele uman este favorabil absorbţiei calciului.

Laptele uman conţine transportori specifici (liganzi) pentru fier (lactoferină), zinc, vitamine (ligandul R al vitaminei B_{12}, ligandul acidului folic), etc.

Factorii de apărare ai laptelui uman.

Laptele uman are un rol important în prevenirea alergiilor alimentare, deoarece nu conţine β-lactoglobuline. De asemenea intervine în reducerea apariţiei infecţiilor prin factorii imunologici pe care îi conţine şi prin flora intestinală pe care o induce.

Sunt 3 categorii majore de factori imunologici în laptele matern:

1. *Factorii antimicrobieni* (proteine, oligozaharide, lipide) - proprietăţi:

- sunt rezistenţi la enzimele digestive;
- conferă protecţie fără să declanşeze reacţii inflamatorii;
- compensează incapacitatea sugarului de a produce agenţi antimicrobieni;
- conferă laptelui uman specificitatea de specie.

Laptele uman conţine Ig A secretorie specifică pentru un spectru larg de antigene bacteriene, virale şi protozoare (*E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *V. cholerae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Cl. difficile*, *Cl. Botulinum*, *K. pneumoniae*, rotavirus, virusul sinciţial respirator, poliovirus şi alte enterovirusuri, virusul gripal, citomegalvirusul, HIV, Giardia).

Lactoferina (lactotransferina) facilitează absorbţia fierului, prevenind astfel carenţa de fier la sugarul alimentat natural în primele 6 luni de viaţă. De asemenea ea produce un mediu defavorabil creşterii *E. coli* şi stafilococului (efect bacteriostatic).

Lizozimul, alături de factori ai complementului şi mucoproteine intensifică activitatea anticorpilor în laptele uman.

2. *Agenţii inflamatori*: citoprotectori, factori de creştere epitelială, factori de maturare, enzime care degradează mediatori, substanţe care leagă enzime, modulatori de leucocite, antioxidanţi - rol incomplet elucidat.

3. *Factorii imunomodulatori:* citokine, α-tocoferol, β-cesomorfine şi prolactina. au un rol important în:

- reducerea morbidităţii în perioada de copil mic;
- reducerea riscului de apariţie la copiii alimentaţi natural a unor boli (boala Chron, diabetului zaharat insulino-dependent, etc.)

Alte calităţi ale laptelui uman:

- este imediat accesibil (întotdeauna proaspăt şi la îndemână);
- nu implică pregătiri speciale;
- are temperatura optimă;
- nu determină alergie sau intoleranţă;
- are o distribuţie energetică optimă, totalul energetic fiind furnizat de lipide (55%), glucide (38%) şi proteine (7%).

EVOLUŢIA SECREŢIEI LACTATE

Transformarea colostrului în lapte de tranziţie şi ulterior în lapte matur asociază o serie de fenomene încadrate în aşa numita "furie a laptelui": creştere a turgescenţei glandelor mamare, durere, hipertermie locală şi generală, cefalee, puls accelerat, leucocitoză cu limfocitoză şi eozinofilie.

De asemenea secreţia lactată asociază uneori modificări ale stării psihice a mamelor ce dispar spontan în majoritatea cazurilor. Rareori se poate ajunge până la stări maniaco-depresive ("psihoză de lactaţie"), situaţie ce impune internarea mamelor în spitale de psihiatrie.

Secreţia lactată prezintă un maxim de intensitate a este între a 15-a zi şi 3 luni după naştere, dar poate dura un an sau mai mult dacă este stimulată prin supt sau stoarcerea sânului.

Compoziţia laptelui uman prezintă variaţii individuale, de la o mamă la alta. În acelaşi timp, la aceeaşi mamă variază după etapele lactaţiei, după timpul zilei (variaţii diurne/nocturne), de la un sân la altul şi la acelaşi sân de-a lungul mesei - laptele administrat spre sfârşitul prânzului („hindmilk") este mai bogat în lipide şi proteine decât laptele de la începutul prânzului („foremilk").

Nu se recomnadă administrarea **numai** a laptelui uman după vârsta de 6 luni, deoarece nu mai este suficient calitativ şi cantitativ pentru dezvoltarea sugarului.

FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ SECREŢIA LACTATĂ

- vârsta – secreţie lactată mai abundentă la femeile tinere;
- paritatea – întârziere în instalarea secreţiei lactate la primipare;
- felul naşterii – intervenţiile la naştere (cezariene, forceps, perineorafii) reprezintă factori inhibitori ai secreţiei lactate;
- reducerea stress-ului, alimentaţia echilibrată, repaosul, efortul fizic gradat contribuie la menţinerea unei secreţii lactate satisfăcătoare.

AVANTAJELE ALIMENTAŢIEI NATURALE

1. *Avantaje pentru copil:*

- creştere şi dezvoltare fizică optimă
- legătură afectivă cu mama,
- morbiditate mai redusă.

2. *Avantajele pentru mamă*:

- afectiv (psiho-emoţional) – contactul fizic nemijlocit („skin to skin”) dintre mamă şi copil diminuă riscul de abuz, neglijare, sau maltratare a copilului, ca şi riscul stărilor depresive postpartum;
- efect contraceptiv ridicat în primele 6 luni;
- reducerea riscului de apariţie a cancerului de sân şi a celui de ovar;
- incidenţă mai redusă a osteoporozei;
- risc mai redus de mastită.

3. *Avantajele pentru familie*:

- dezvoltarea armonioasă a sugarului reprezintă un liant afectiv pentru familie;
- avantaje economice;
- adresabilitate redusă la medic prin diminuarea morbidităţii;
- confort crescut (nu necesită procurare, pregătire, sterilizare).

RAŢIILE ŞI TEHNICA ALIMENTAŢIEI NATURALE

- se recomandă iniţierea alimentaţiei naturale cât mai repede posibil (în primele 6 ore după naştere – în funcţie de cum a decurs naşterea), apoi va fi alimentat la cerere (va primi minim 7-8 prânzuri/zi)
- copilul va sta în acelaşi salon cu mama (rooming-in)
- copilul va fi schimbat în lenjerie curată înainte de supt (se evită manevrarea ulterioară administrării laptelui şi apariţia eventual a vărsăturilor)
- mama va fi instruită în privinţa tehnicii şi utilităţii alimentaţiei naturale precum şi a menţinerii unei igiene corespunzătoare a sânilor şi a mâinilor;
- copilul va fi lăsat să sugă la un sân până termină/goleşte sânul, iar la prânzul următor va începe cu sânul care a fost golit
- durata unui prânz va fi de 5-10 minute, în primele 3-5 zile, apoi de 15-20 minute (pentru evitarea ragadelor mamelonare şi a obosirii nejustificate a mamei şi a nou născutului)
- nou-născutul şi sugarul sănătos hrănit la sân îşi iau raţia care le convine şi care variază de la un prânz la altul
- după terminarea prânzului, copilul va fi ţinut în poziţie verticală câteva minute pentru a eructa.

Cantitatea minimă de l.u. necesară în primele luni de viaţă:

Luna I – 7 prânzuri x 80-90 ml lapte uman;
Luna II – 7 prânzuri x 90-100 ml lapte uman;
Luna III – 6 prânzuri x 130-140 ml lapte uman;
Luna IV – 6 prânzuri x 140-150 ml lapte uman;
Luna V - 6 prânzuri x 150-160 ml lapte uman;
Luna VI – 6 prânzuri x 150-160 ml lapte uman.

Important: raţiile administrate trebuie să asigure creşterea regulată pondero-staturală a copiilor.

Proba suptului este indicată numai atunci când copilul nu creşte în greutate corespunzător vârstei sale.

In cazul hipogalactiei materne, se poate recurge la „mulsul” laptelui matern, folosind o pompa dedicata.

Durata alimentaţiei la sân

O.M.S./UNICEF recomandă continuarea alimentaţiei la sân timp de 2 ani sau chiar peste 2 ani.

De la vârsta de 6 luni se recomandă diversificarea alimentaţiei prin introducerea de alimente semisolide, administrate cu linguriţa.

Înţărcarea de la sân se va face individualizat, ţinându-se seama de mai mulţi factori: starea de sănătate a copilului, sezonul (clasic se evită înţărcarea în anotimpul călduros) ş.a.

SUPLIMENTĂRI NECESARE ÎN ALIMENTAŢIA NATURALĂ

La copil:

- vitamina D (profilaxia rahitismului)
- preparate de fier pe cale orală (profilaxia anemiei)

La mamă:

- aport caloric suplimentar de 300-500 kcal/zi pe durata lactaţiei
- suplimentarea dietei cu vitamina B_{12} la mamele vegetariene

Mama va evita: consumarea alcoolului, a alimentelor puternic mirositoare (ceapă, usturoi, condimente), conserve, mazăre, fasole, varză (care pot da diaree la copil).

OBSTACOLE ÎN ALIMENTAŢIA NATURALĂ:

Din partea copilului:

- malformaţii ale cavităţii bucale (buza de iepure, gura de lup, retrognatismul);
- infecţii (rinite, otite, pneumopatii);
- boli neurologice (hemoragii meningocerebrale, meningite, encefalite);
- prematuritate;
- boala hemolitică a nou-născutului;
- ictere;
- vărsături.

Din partea mamei:

- furia laptelui;
- hipogalactia temporară a primiparelor;
- mameloane ombilicate;
- ragade şi fisuri mamelonare;
- limfangite, mastite;

Contraindicaţii permanente:

Cauze materne:

- maladii viscerale evolutive grave: tuberculoză, hepatită, SIDA, malarie, septicemii, neoplazii/tratament cu citostatice, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală;
- boli neuropshice: tulburări psihice grave/psihoza de lactaţie, scleroza în plăci, epilepsie/tratament cu anticonvulsivante;
- alte situaţii/boli - nutriţie-metabolism, endocrine, diabet zaharat, o nouă sarcină cu vârsta de peste 20 săptamâni.

Cauze legate de copil – sunt rare, unele chiar excepţionale:

- galactozemie congenitală;
- intoleranţă ereditară/primară la lactoză;
- fenilcetonurie.

INCIDENTE ŞI COMPLICAŢII ÎN ALIMENTAŢIA NATURALĂ

Diareea (post)prandială:

- emisie de scaune semilichide, galbene, acide, în timpul suptului sau imediat după administrarea alimentaţiei, adesea însoţite de ţipete, agitaţie,
- poate asocia şi eritem fesier,
- curba ponderală se menţine ascendentă,

- starea generală este bună,
- reprezintă o sursă de nelinişte şi agitaţie pentru familie,
- determină numeroase consultaţii medicale,
- tratament antibiotic nu este necesar,
- nu se întrerupe alimentaţia naturală.

Icterul laptelui matern:

Formă precoce („brest-feeding early onset jaundice") - apare în prima săptămână de viaţă:

- se datorează lipsei de aport/aportului scăzut de lapte (inaniţa relativă duce la niveluri crescute ale bilirubinei)
- poate fi prevenit prin alăptare la sân precoce şi frecventă,
- uneori este necesară suplimentarea temporară a alimentaţiei la sân cu o formulă de lapte

Formă cu debut tardiv ("breast milk jaundice") – apare la sfârşitul primei săptămâni de viaţă, atunci când, în mod normal, icterul ar trebui să diminue:

- poate persista până la 8 săptămâni sau câteva luni
- scade rapid/semnificativ dacă se înlocuieşte alimentaţia naturală cu un preparat de lapte timp de 2-4 zile
- absenţa răspunsului la acest test diagnostic şi terapeutic exclude acest diagnostic

Hipogalactia maternă:

- rareori *primară*, mult mai *frecvent* secundară (legat de starea fizică, psihică, de dieta mamei şi, cel mai frecvent, de o tehnică alimentară deficitară)
- scaunele sunt rare şi închise la culoare
- copilul nu creşte în greutate, este agitat (înfometat), apoi devine somnolent şi prezintă semne de deshidratare.

Mastita şi abcesul sânului:

- reprezintă consecinţa suptului inadecvat, cu stază lactată, a fisurilor şi eroziunilor mamare
- tratament - oprirea temporară a alimentaţiei la sânul afectat, alimentarea copilului la celălalt sân, repaus la pat, hidratare, evacuarea sânilor, comprese umede/calde, analgezice, antibiotice (după culturi/antibiogramă) şi incizie în caz de abces.

ALIMENTAŢIA ARTIFICIALĂ

Definiţie: Alimentaţia artificială este alimentaţia copilului în primele 4 luni de viaţă cu un alt lapte, de altă specie decât laptele uman.

Preparatele utilizate:

- formule de lapte pentru sugari,
- lapte praf convenţional,
- lapte de vacă – nu este recomandat în alimentaţia sugarului decât în cazuri excepţionale
- laptele altor specii (mai rar)

Compoziţia laptelui de vacă

Proteinele: cantitate de trei ori mai mare decât în l.u. (32-34 g/l: cazeina 28 g/l şi proteinele din lactoser - lactalbumina şi lactoglobuluina, 4-6 g/l).

β-lactoglobulina este puternic antigenică/alergizantă (determină intoleranţă/alergie la l.v.) şi implicată în producerea de hemoragii digestive oculte şi anemie feriprivă prin deperdiţie.

Cazeina l.v. precipită în stomacul copilului sub acţiunea labfermentului, în cheaguri mari, greu digerabile, de aceea la sugarii alimentaţi artificial prânzurile se vor administra la intervale mai mari de timp.

Glucidele: mai reduse cantitativ decât cele din l.u. (48-50 g/l). Absenţa oligozaharidelor duce la absenţa colonizării intestinului sugarului alimentat artificial cu bacil bifidus.

Lipidele: în aceeaşi cantitate ca în l.u. (36 g/l), dar predomină lipidele saturate. Acidul linoleic este în cantitate de 5 ori mai mică, iar colesterolul de 3 ori mai mică decât în l.u.

Sărurile minerale: cantitate de 4 ori mai mare decât în l.u.

Excesul de săruri minerale şi conţinutul proteic ridicat determină creşterea osmolarităţii şi consecutiv creşterea nevoilor de apă ale sugarului.

Raportul Ca/P ~ 1 este inadecvat pentru absorbţie (rahitigen). Cantităţile crescute de fosfaţi şi citraţi cresc pH-ul gastric împiedicând absorbţia Ca şi favorizând eliminarea lui.

Laptele de vacă conţine cantităţi reduse de Fe, iar absorbţia deficitară a acestuia determină apariţia mai frecventă a anemiei feriprive la sugarii alimentaţi cu acest lapte.

RAŢIA ALIMENTARĂ

Cantitatea totală de lapte pentru 24 de ore se va administra în prânzuri corespunzătoare vârstei copilului:

- 7 prânzuri în prima lună de viaţă,
- 6 prânzuri în luna a IIa şi a IIIa de viaţă,
- 5 prânzuri în luna a IVa de viaţă.

Laptele praf „convenţional” va fi administrat în concentraţii diferite, în funcţie de vârsta copilului:

- 8% în primele două săptămâni de viaţă
- 10% din a treia săptămână de viaţă, până în luna a treia inclusiv
- 12,5 în luna a IVa de viaţă
- 14% din luna a Va de viaţă

Lichidul de diluţie va fi iniţial apa fiartă (primele două săptămâni de viaţă), ulterior decoctul de orez (săptămânile 3 şi 4) şi mucilagiul de orez (concentraţie de 2% - luna II, 3% - luna III, 5% - luna IV).

Toate aceste diluţii se vor îndulci cu 5% zahăr.

PREPARATE DE LAPTE PRAF

Potrivit ESPGAN (European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition) laptele de vacă nu este un aliment recomandat la sugari.

Alimentaţia naturală este standardul de aur al nutriţiei sugarului, dar în cazurile în care laptele uman lipseşte sau este insuficient cantitativ se vor administra formule de lapte. Acestea au fost create din lapte de vacă ce a suferit importante transformări, pentru a avea o compoziţie cât mai apropiată de laptele uman. De-a lungul timpului compoziţia formulelor a fost îmbunătăţită cu o serie de componenţi nutritivi.

Probioticele: bacterii vii, viabile, nedistruse în stomac, nepatogene, de regulă producătoare de acid lactic, care ajunse în colon favorizează multiplicarea unor bacterii – lactobacili şi bifidobacterii.

Probioticele acţionează prin:

- producerea unor agenţi antiinfecţioşi;
- emiterea unor "semnale celulare" care întăresc bariera celulelor mucoasei faţă de invazia patogenilor.

Efecte benefice la "distanţă":

- prevenirea osteoporozei;
- prevenirea cancerului de colon;
- prevenirea bolilor inflamatorii intestinale.

Prebioticele: componente alimentare nedigerabile, de natură glucidică (oligozaharide şi dizaharide) care nu sunt digerate şi absorbite în tubul digestiv proximal servind astfel ca substrat al fermentaţiei colice, stimulând multiplicarea bifidobacteriilor.

Roluri:

- modulează funcţia imunitară;
- intră în competiţia pentru receptori cu agenţii patogeni;

- stimulează selectiv şi sporesc prin favorizarea activităţii un număr limitat de specii bacteriene endogene.

Efecte:

- multiplicarea florei fecale de tip lactobacillus şi bifidobacteri;
- creşterea rezistenţei faţă de patogenii digestivi;
- modularea răspunsului imun sistemic;
- reducerea riscului de alergii;
- reducerea riscului de cancer de colon;
- accentuarea mineralizării osoase.

Sursele majore de L.C.P.U.F.A. sunt: gălbenuşul de ou, microalgele, o serie de uleiuri fungice şi marine.

Roluri:

- sunt componente structurale majore ale membranelor celulare;
- favorizează dezvoltarea creierului şi a retinei;
- conferă protecţie antialergică;
- au rol în dezvoltarea sistemului imun.

Nucleotidele: citidină, uridină, adenozină, guanozină

Roluri:

- precursori ai acizilor nucleici;
- constituienţi ai enzimelor;
- sursă de energie celulară;
- creşterea şi diferenţierea tractului gastro-intestinal;
- protecţia antidiareică;
- dezvoltarea sistemului imun.

Acizii graşi polinesaturaţi cu lanţ lung (L.C.P.U.F.A.)

Formulele au fost îmbogăţite iniţial cu o serie de acizi graşi esenţiali (acid linoleic şi acid α-linoleic) şi ulterior cu L.C.P.U.F.A.

Clasificarea formulelor de lapte pentru copii

- Formule de start (0 – 6 luni);
- Formule de continuare:
  - 6 - 12 luni;
  - 1 - 3 ani (formula Junior);
- Formule hipoalergenice / hipoantigenice (HA);
- Formule speciale:

- Pentru prematuri;
- Delactozate / hipolactozate (sursa de proteine poate fi laptele de vacă sau soia);
- Fomule elementale;
- Formule hiperenegetice sărace în sodiu.

Formulele de start au ca sursă de proteine laptele de vacă şi se recomandă până la vârsta de 6 luni (ex: Humana 1, NAN 1, Lactogen 1, Nativa 1, , Milumil 1, Aptamil 1, Similac, Vitalact etc.).

Formulele de continuare (Follow – up Formula) au ca sursă de proteine laptele de vacă şi se recomandă de la 6 luni până la 1 an, când sugarul primeşte o alimentaţie diversificată (Humana 2, NAN 2, Lactogen 2, Nativa 2, Milumil 2 şi 3, Vitalact).

Formulele junior (laptele de creştere) sunt preparate recomandate în alimentaţia copiilor cu vârsta cuprinsă între 1-3 ani, cu o compoziţie adaptată acestei vârste (Humana 3, Humana Junior, NAN 1+, NAN 2+, Milumil Junior).

Formulele hipoalergenice/hipoantigenice (HA) se recomandă copiilor cu istoric personal şi familial de atopie şi utilizează ca sursă de proteine hidrolizatele proteice din laptele de vacă (Humana HA, NAN HA, Aptamil HA,).

Formulele pentru prematuri sunt adapate nevoilor speciale pe care aceştia le prezintă, având un conţinut de proteine mai ridicat, o cantitate mai redusă de lactoză, lipide uşor asimilabile (MCT – Medium Chain Triglycerides), o cantitate de calciu şi fosfor aproape dublă, conţinut în vitamine mai ridicat comparativ cu formulele standard (Humana 0, PreNAN, Aptamil Prematil, BIOPre etc.).

La prematurii VLBW şi ELBW se recomandă îmbogăţirea laptelui uman cu fortifianţi (Nestle FM85, Aptamil FMS), numai sub supraveghere medicală, cu scopul suplimentării energetice a acestuia. Fortifianţii conţin mixturi de proteine extensiv hidrolizate, glucide uşor asimilabile şi nu conţin grăsimi.

Formulele hipolactozate (Humana HN, Althera, Milupa HN_{25}) sunt concepute special pentru nou - născuţii şi sugarii care prezintă intoleranţă la lactoză (cel mai frecvent secundară unei infecţii digestive), glucidele fiind reprezentate de polimerii de glucoză sau amidon. Sursa de proteine este reprezentată de proteinele laptelui de vacă, supuse hidrolizei enzimatice (Alfare, Althera) sau nemodificate (Milupa HN_{25}). Sunt bogate în MCT.

Formulele delactozate (Humana SL,Alfare, Milupa SOM, Milupa Pregomin) sunt utilizate în intoleranţa secundară la lactoză, fiind total lipsite de lactoză.

În alergia/intoleranţa la proteinele laptelui de vacă pot fi folosite formulele din soia (Humana SL, Milupa SOM, Milupa Pregomin), cu menţiunea că există cazuri de alergie încrucişată (la proteina laptelui de vacă şi la proteinele din soia), situaţie în care se vor folosi formulele care au în compoziţie proteine extensiv hidrolizate (Alfare, Althera).

Îmbunătăţirea compoziţiei formulelor de lapte reprezintă un progres important în alimentaţia artificială a sugarului, dar pentru pentru reducerea riscului de apariţie a infecţiilor se impun câteva reguli stricte:

- prepararea proaspătă, la fiecare masă;
- aruncarea oricărui rest de lapte rămas;
- igienă riguroasă;
- în spitale vor fi alcătuite ghiduri pentru prepararea şi manipularea laptelui, care vor fi strict respectate.

TEHNICA ALIMENTAŢIEI ARTIFICIALE

Alimentaţia artificială se administrează cu biberonul şi tetina, cu linguriţa sau căniţa sterilizate prin fierbere sau prin utilizarea sterilizatoarelor (Philips Avent, Chicco).

Biberoanele sunt de diferite forme sau mărimi, din plastic (fără bisfenol A → BPA – free) sau din sticlă. Ele se spală şi se sterilizează prin fierbere la fiecare masă

Copilul va fi luat în braţe de către persoana care îl hrăneşte (este contraindicată alimentarea copilului în decubitus dorsal) şi nu va fi forţat să termine laptele din biberon, mai ales dacă adoarme.

Prânzul durează 10-15 minute după care copilul va fi ţinut în poziţie verticală pentru a se produce eructaţia, apoi va fi culcat în decubitus lateral.

ALIMENTAŢIA MIXTĂ

Definiţie: Alimentaţia mixtă este alimentaţia sugarului din primele patru luni de viaţă cu lapte uman şi cu un alt fel de lapte.

Indicaţiile alimentaţiei mixte:

- hipogalactia mamei (verificată prin proba suptului pe 24 ore),
- lipsa mamei de la unele supturi (reluarea activităţii profesionale).

TEHNICA ALIMENTAŢIEI MIXTE:

1) Metoda complementară (mame cu hipogalactie):

- la fiecare prânz copilul va primi mai întâi lapte uman (de la ambii sâni) şi apoi, în completare, un preparat de lapte

2) Metoda alternativă (mame care lipsesc o perioadă a zilei de acasă)

- copilul va primi prânzuri complete cu lapte uman şi prânzuri complete cu un preparat de lapte.

Se recomandă administrarea preparatului de lapte cu căniţa sau cu linguriţa, deoarece administrarea acestuia cu biberonul va determina sugarul să renunţe la alimentaţia la sân.

ALIMENTAŢIA DIVERSIFICATĂ

Definiţie: Alimentaţia diversificată este alimentaţia copilului după vârsta de 4 - 6 luni cu alte alimente pe lângă lapte.

Diversificarea este un proces progresiv care durează câteva luni şi realizează trecerea la o alimentaţie asemănătoare celei a adultului.

Principiile diversificării alimentaţiei:

- ➢ introducerea unui aliment nou se va face numai când sugarul este sănătos;
- ➢ alegerea primului aliment de diversificare se individualizează în funcţie de particularităţile de dezvoltare ale sugarului. La cei cu o dezvoltare ponderală corespunzătoare se începe cu supa de legume sau piureul de fructe. La sugarii cu deficit ponderal, aceste alimente se vor îmbogăţi mai repede cu proteine;
- ➢ valoarea calorică a alimentului nou introdus (prânzului) trebuie să fie mai mare decât a celui care este scos din alimentaţie;
- ➢ introducerea alimentului nou se va face progresiv – câte 20-30g/zi la o masă de lapte, reducând cu aceeaşi cantitate laptele, până la înlocuirea completă a prânzului de lapte cu noul aliment;
- ➢ administrarea alimentelor nou introduse se va face cu linguriţa;
- ➢ se recomandă introducerea unui singur aliment nou pe săptămână – la aceeaşi masă se pot combina mai multe alimente dar numai după ce s-a testat toleranţa fiecăruia în parte;
- ➢ la apariţia unor tulburări digestive (vărsături şi/sau diaree) se întrerupe diversificarea şi se reia după cîteva zile de la normalizarea tranzitului intestinal;
- ➢ nu se va forţa copilul să consume întreaga raţie oferită (risc de anorexie, de „opoziţie”);
- ➢ sugarii alimentaţi artificial în primele 6 luni de viaţă vor prim o formulă de continuare;
- ➢ se vor evita prânzurile rare şi abundente care cresc sinteza lipidelor din glucide (hiperlipogeneză adaptativă), cresc depunerea de lipide, măresc biosinteza colesterolului şi trigliceridelor, determină hipertrofie gastrică, măresc suprafaţa de absorbţie intestinală şi determină modificări enzimatice hepatice;
- ➢ se vor introduce iniţial cereale fără gluten (orez, porumb, tapioca), iar după vârsta de 7 luni cele cu gluten;
- ➢ numărul de prânzuri administrate pe zi în alimentaţia diversificată se va stabili în funcţie de vârstă, senzaţia de foame-saţietate şi greutatea copilului;
- ➢ hidratarea între mese se face cu lichide neîndulcite (ceai, apă fiartă şi răcită);
- ➢ trebuie încurajată încă de la vârsta de 7-8 luni autoalimentarea;
- ➢ alimentele noi vor fi pasate până la apariţia primilor dinţi, apoi zdrobite;
- ➢ cel mai bun criteriu al succesului alimentaţiei diversificate la sugar este urmărirea curbelor de creştere şi dezvoltare şi încadrarea lor în parametrii normali.

Alimentele folosite în diversificarea alimentaţiei

Legumele au un conţinut mic de proteine şi lipide, dar sunt bogate în fibre alimentare, săruri şi vitamine. Ele se administrează în alimentaţia sugarului sub formă de supe şi piureuri.

Cele mai întrebuinţate sunt: morcovii, cartofii, pătrunjelul, spanacul, salata, dovleceii, roşiile, ardeii graşi şi fasolea verde.

Făinoasele au valoare energetică mare, dar utilizarea lor în exces predispune copilul la rahitism şi anemie.

Cerealele pentru sugari, simple sau complexe, sunt o sursă importantă de calorii şi fibre, sunt îmbogăţite cu vitamine, Ca şi Fe şi sunt securizate bacteriologic. Ele se prepară instant, prin resuspendare în apă sau lapte. Exemple de cereale pentru sugari :

- cereale fără gluten (sugari cu vârsta între 4-6 luni):
  - Humana Cereale cu griş fără lapte
  - Humana Cereale cu măr fără lapte
  - Humana Cereale cu banane şi cireşe (cu lapte inclus)
  - Humana Cereale cu banane şi vanilie (cu lapte inclus)
  - Humana Cereale cu piersici şi maracuja (cu lapte inclus)
  - Humana Cereale cu fructe şi lapte
  - Humana Cereale cu fructe de gradină şi lapte
  - Humana Cereale cu căpşuni şi iaurt
- cu gluten (sugari cu vârsta mai mare de 6 luni):
  - Humana Cereale cu fulgi de ovăz şi piersici
  - Humana Cereale cu lapte şi biscuiţi
  - Humana Cereale de noapte cu griş, banane, lapte şi fulgi de ovăz

Pâinea albă se poate administra de la vârsta de 8 luni dacă masticaţia o permite.

Pastele făinoase (fidea) vor fi administrate în supă începând cu vârsta de 8 luni.

Fructele se administrează sugarului sub formă de sucuri, piureuri şi compoturi. Nu se vor da copilului sub 1 an zmeură, căpşuni, fragi, care au acţiune puternic alergizantă.

Brânza de vaci se administrează zilnic după luna a-V-a de viaţă, 20-30g/zi, pasată, amestecată cu orez /supă/piure de legume.

Brânzeturile fermentate se recomandă după vârsta de 1 an.

Oul: albuşul nu se recomandă sub vârsta de 1 an (este alergizant). Gălbenuşul se introduce treptat, după vârsta de 5 – 6 luni, în supa de legume sau în piureuri, de 2-3 ori /săptămână.

Carnea de pasăre sau de vită, fiartă şi tocată se administrează după vârsta de 5 luni, câte 20-30 g/zi, în supa de legume sau cu piure.

Ficatul de pasăre sau de vită fiert, se poate administra după vârsta de 7 luni, alternativ cu gălbenuşul de ou sau carnea.

Iaurtul se recomandă de la vârsta de 7 luni.

Smântâna se administrează după vârsta de 8 luni.

Peştele se recomandă după vârsta de 11 - 12 luni (este alergizant).

Produse industriale pentru diversificarea alimentaţiei

Firmele producătoare de formule de lapte oferă şi o gamă variată de produse industriale pentru diversificarea alimentaţiei. Compoziţia acestora este stric monitorizată şi respectă recomandările OMS şi este adaptată diferitelor etape de vârstă.

Exemple: piureuri de fructe/ legume (în diferite combinaţii), legume/orez + carne de pui/vită.

Avantajele utilizării acestor produse:

- comoditate în administrare
- mare varietate
- sunt securizate bacteriologic şi toxic.

Dezavantaje:

- costul ridicat
- compoziţia omogenă întârzie deprinderea masticaţiei.

ALIMENTAŢIA COPILULUI 1-3 ANI

Nevoia de lichide: 125 ml/kg/zi.

Nevoia de:

- **proteine –** 2,5-3g/kg/zi;

- **lipide –** 4-5g/kg/zi;
- **glucide –** 10-12g/kg/zi.

Necesarul de calorii: 80-100 Kcal/kg/zi.

Se recomandă formulele de continuare Junior (~ 500 ml/zi).

Copilul va primi 3 mese principale şi două gustări:

Masa de dimineaţă: 250 ml lapte cu cereale/pâine cu unt, gem sau miere de albine, brânză

Masa de prânz:

- felul I – 150 ml supă / ciorbă de zarzavat sau carne, cu legume pasate;
- felul II - 50 g carne tocată (perişoare, pârjoale cu sos de roşii sau smântână, sarmale în foi de viţă, ruladă de carne) cu garnitură de legume (soteuri de morcov, conopidă, piure de cartofi).
- felul III – compot/ limonadă/ prăjitură de casă.

La sfârşitul mesei se va oferi 100-150 ml apă.

Masa de seară:

- felul I - budincă / salate de legume, omletă, papanaşi, mămăligă cu brânză de vaci şi smântână, clătite cu brânză şi smântână, budincă de făinoase
- felul II - 250 ml lapte/ iaurt cu pâine /biscuiţi.

Cele două gustări – de la ora 10 şi 17 vor fi alcătuite în general din fructe şi compoturi.

Copilul mic trebuie învăţat să se autoalimenteze, să poată folosi linguriţa şi să bea din cană.

Alimentele interzise la această vârstă sunt:

- alimente care pot provoca aspiraţie: nuci, alune, fructe cu sâmburi, seminţe, floricele de porumb, cartofi prăjiţi, ţelină crudă, peşte cu oase, bomboane;
- dulciuri: prăjituri cu cremă, cereale cu zahăr, băuturi răcoritoare cu arome artificiale de fructe;
- alimente greu de digerat: cârnaţi, carnea de oaie, vânat sau conservată, mâncăruri prăjite/grase, condimente;
- mazărea, fasolea boabe, varza se pot introduce în alimentaţie după vârsta de 2 ani;
- alcoolul, cafeaua, ceai negru, cola.

ALIMENTAŢIA COPILULUI ÎNTRE 4-7 ANI

Nevoi calorice: 80 -100 Kcal/kg/zi

Necesarul de lichide: 70-80 ml/kg/zi.

Necesarul de:

- proteine – 2,5 g/kg/zi;
- lipide - 3 g/kg/zi;
- glucide - 10 g/kg/zi.

➢ Copilul va primi 3 mese principale şi 2 gustări.
➢ Compoziţia meselor va fi foarte variată.
➢ Laptele va fi administrat în cantitate de cel mult 500 ml/zi.
➢ Fructele şi legumele se dau crude, ca salate sau preparate.
➢ Carnea se dă zilnic, în cantitate de 75 g, iar oul de 3-4 ori pe săptămână.
➢ Pâinea, recomandabil cea integrală, nu va depăşi 150-200 g/zi.
➢ Apa şi dulciurile se indică la sfârşitul mesei pentru a nu afecta apetitul.
➢ Copilul va mânca la masă cu familia.
➢ În această perioadă se va pune accentul pe învăţarea bunelor deprinderi: spălatul pe mâini înainte de masă, periajul dinţilor.

ALIMENTAŢIA COPILULUI ÎNTRE 7-15 ANI

Nevoile calorice: 50-65 kcal/kg/zi (cu atât mai puţine cu cât copilul înaintează în vârstă).

Necesarul de:

- proteine – 2 g/kg/zi;

- lipide – 1-2 g/kg/zi;
- glucide – 8-10 g/kg/zi.

➢ Regimul alimentar va fi asemănător cu cel al adultului.

➢ Copilul va primi 3 mese principale şi 1-2 gustări pe zi.

➢ Masa de dimineaţă este importantă deoarece este înaintea programului şcolar.

➢ Alimentele trebuie să fie proaspete, suficiente cantitativ şi cu valoare biologică ridicată. Adolescenţii adoptă frecvent un regim alimentar cu conţinut energetic scăzut, care poate fi sărac în vitamine (A, C, D) şi minerale (Ca, Mg, Fe).

➢ Se recomandă evitarea alimentaţiei de tip fast – food care creşte riscul dezvoltării obezităţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciofu E., Ciofu Carmen. *Pediatria Tratat* ediţia I, Editura Medicală 2001

2. Cristiana Dragomir, Laura Florescu *Puericultură - Particularităţi de creştere şi dezvoltare a copilului la diferite vârste*, Ed. "Gr. T. Popa" Iaşi, 2004, ISBN 973-7906-08-X

3. Cristiana Dragomir, Laura Florescu *Puericultură – Nutriţia şi alimentaţia copilului*

1. *sănătos,* Ed. "Gr. T. Popa" Iaşi, 2005, ISBN 973-7906-63-2

4. Laura Florescu, *Puericultură – Curs pentru studenţii facultăţii de medicină şi specialităţi*, Ed. "Gr. T. Popa" Iaşi, 2008, ISBN 978-973-7682-56-7

5. Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului prof. dr. „Alfred Rusescu", UNICEF – Reprezentanţa în România, *Statusul nutriţional al copiilor în vârstă de până la 5 ani: România – 2005*, Bucureşti: MarLink, 2006, ISBN: 973-8411-45-9

6. Programul Naţional de Prevenţie – Subprogramul de sănătate a femeii şi copilului, Principii în alimentaţia copilului şi gravidei, Îndruma pentru furnizorii de servicii de sănătate la nivel comunitar, Ministerul Sănătăţii Publice, România, 2007

7. World Health Assembly Resolution. *Infant and young child nutrition,* WHA 54.2, 18 May 2001.

8. WHO, *Global strategy for infant and young child feeding*. WHA 55/2002/ REC /1, Annex 2.

9. http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm

III. ELEMENTE DE GENETICĂ MEDICALĂ

CRISTINA RUSU, ELENA EMANUELA BRAHA

Genetica şi genomica în medicină

Genetica medicală s-a născut la începutul secolului XX, atunci când Garrod a intuit că legile lui Mendel referitoare la transmiterea caracterelor ereditare pot să explice atât moştenirea, cât şi recurenţa anumitor boli în anumite familii.

În următorii 100 ani, Genetica medicală a crescut de la o subspecialitate mică, dedicată câtorva afecţiuni ereditare, la o specialitate medicală recunoscută, ale cărei concepte şi abordări sunt componente importante ale diagnosticului şi managementului multor boli, unele frecvente, altele rare. Cunoştinţele au evoluat din ce în ce mai rapid – în 1960 a fost descrisă prima anomalie cromozomială la om, Sindromul Down; în anii 80 a fost introdusă metoda PCR, care a revoluţionat multe tehnici de diagnostic de laborator; tot atunci a început să fie folosită ecografia fetală în depistarea prenatală a anomaliilor congenitale; în anii 90 s-au înregistrat progrese remarcabile ale medicinii legale prin introducerea amprentelor de ADN pentru identificarea persoanelor pe baza profilului ADN; în timp au fost introduse metode din ce în ce mai sofisticate, care pătrundeau din ce în ce mai în profunzime în tainele materialului genetic, ceea ce a dus în final la începutul secolului 21 la finalizarea Proiectului Genomul uman. Acesta a reprezentat un efort internaţional de a determina tot conţinutul genomului uman, definit ca suma informaţiei genetice a speciei umane (sufixul „om" provine de la termenul grecesc care înseamnă „tot, complet"). Acum putem studia genomul uman ca o entitate, mai curând decât fiecare genă separat. Genetica medicală a devenit o parte importantă a domeniului mai larg al medicinii genomice, care caută să realizeze o analiză pe scară largă a genomului uman, inclusiv controlul expresiei genice, variaţia genelor umane, precum şi interacţiunile dintre gene şi mediu, scopul final fiind îmbunătăţirea îngrijirii medicale. Tendinţa actuală este trecerea la medicina preventivă şi personalizată – identificarea persoanelor sănătoase cu risc genetic de a face o anumită boală şi aplicarea măsurilor de profilaxie pentru a împiedica apariţia acelei boli. Se trece astfel de la medicina dedicată omului bolnav, la cea dedicată omului sănătos, prin folosirea de tehnici moderne, sofisticate, de diagnostic genetic.

Genetica medicală nu se concentrează numai asupra pacientului, ci a întregii familii, în marea majoritate a cazurilor, un diagnostic de boală genetică însemnând risc pentru alţi membri ai familiei de a dezvolta acea boală genetică sau de a avea copii afectaţi. De aici, decurge importanţa realizării unei anamneze familiale detaliate, ca prim pas în analiza oricărei boli, genetice sau nu. Istoricul familial este important deoarece poate fi critic pentru diagnostic, poate arăta că o boală este ereditară, poate furniza informaţii despre evoluţia naturală a bolii şi variaţia în expresia sa, dar poate clarifica şi modul de transmitere. Mai mult, recunoaşterea componentei familiale a unei boli permite estimarea riscului altor membri ai familiei, astfel încât să se ofere pacientului şi familiei sfat genetic, prevenire şi management corespunzător.

În ultimii câţiva ani, Proiectul Genomul uman a făcut disponibilă secvenţa completă a întregului ADN uman. Cunoştinţele permit identificarea tuturor genelor umane, determinarea gradului de variaţie a acestor gene în diferite populaţii şi definirea modului în care această variaţie contribuie la starea de sănătate şi boală. În parteneriat cu toate celelalte discipline ale biologiei moderne, Proiectul Genomul uman a revoluţionat Genetica medicală şi umană prin abordarea fundamentală a multor boli, utilizarea de instrumente de diagnostic mult mai bune, precum şi folosirea de măsuri de prevenţie şi terapie bazate pe abordarea detaliată a genomului.

Genetica devine astfel un element cheie în practica medicală. Am putea să menţionăm câteva exemple doar dintre multiplele aplicaţii ale geneticii şi genomicii în medicina actuală:

- Un copil cu anomalii congenitale multiple şi cariotip normal beneficiază de un test genomic de înaltă rezoluţie pentru depistarea deleţiilor sau duplicaţiilor submicroscopice (defecte cromozomiale mici, care nu pot fi evidenţiate la analiza obişnuită);
- O femeie tânără cu istoric familial de cancer de sân primeşte educaţie, testare şi interpretarea rezultatelor şi susţinere de la un profesionist specializat în cancer de sân ereditar;
- Un obstetrician trimite o biopsie de vilozităţi corionice prelevată de la o femeie însărcinată de 38 de ani la laboratorul de citogenetică, pentru a fi examinată pentru anomalii de număr sau structură ale cromozomilor fetali;
- Diagnosticul prenatal se realizează prin analiza ADN-ului fetal circulant în sângele mamei; mai mult, diagnosticul prenatal se bazează nu numai pe analiza ADN-ului fetal, ci şi pe expresia genică (analiza modului în care funcţionează gena prin analiza ARNm şi a proteinelor produse de acea genă) şi influenţarea acesteia de către factori de mediu (prin evaluări epigenetice, care apreciază gradul de metilare al genelor);
- Un hematolog combină istoricul familial şi medical cu testarea genetică a unui adult tânăr cu tromboză venoasă profundă pentru a evalua beneficiile şi riscurile iniţierii şi menţinerii terapiei cu anticoagulante;
- Analiza de tip array („cip ADN”) a expresiei genice a unei tumori este folosită pentru a determina prognosticul ghida terapia;
- Un oncolog testează pacienţii pentru variaţii genetice care pot previziona un răspuns bun sau reacţii adverse la un agent chimioterapeutic;
- Un specialist de medicină legală foloseşte baze de date cu polimorfisme genetice în analiza probelor de ADN obţinute de la victimele atentatului din 11 septembrie 2001 de la World Trade Center şi de la rude pentru a identifica rămăşiţele;
- Descoperirea unei căi de semnalizare oncogenică reactivată inadecvat de o mutaţie somatică într-o formă de cancer duce la introducerea unui inhibitor puternic şi specific al acelei căi, inhibitor care tratează cu succes acel cancer;
- Un tânăr de 20 ani face un test genetic care îi evaluează detaliat tot ADN-ul şi îi precizează la ce boli comune ale adultului (de exemplu cardiopatie ischemică, diabet, Alzheimer etc) prezintă predispoziţie genetică; simpla aplicare a măsurilor de profilaxie specifice acelor boli va face ca el să rămână sănătos.

Principiile şi abordările genetice nu sunt limitate la o specialitate sau subspecialitate medicală, ci se extind în multe domenii ale medicinii. Pentru ca pacienţii şi familiile lor să poată beneficia de cât mai multe avantaje ale extinderii noţiunilor de genetică, toţi profesioniştii din domeniul medical trebuie să înţeleagă principiile Geneticii umane. Aceste principii includ:

- existenţa de forme alternative ale unei gene în populaţie (alele normale sau anormale);
- posibilitatea ca aceeaşi genă anormală să se manifeste diferit la indivizi diferiţi într-o familie (expresivitate variabilă), să nu se manifeste (chiar dacă ar trebui – penetranţă incompletă) sau să se manifeste din ce în ce mai devreme şi mai grav în cursul generaţiilor (anticipaţie);
- faptul că a genă se poate manifesta în ţesuturi/ organe diferite (pleiotropie); de exemplu în Sindromul Marfan apar manifestări scheletice, oculare şi cardio-vasculare, dar toate sunt determinate de ţesutul conjunctiv anormal;
- apariţia de fenotipuri similare produse de mutaţii în loci diferiţi (heterogenitate de locus) sau produse de mediu (fenocopii);
- recunoaşterea faptului că unele boli familiale pot fi determinate de variante genice care produc predispoziţie genetică la acea boală; apariţia propriu-zisă a bolii este produsă de factori nefavorabili de mediu, care interacţionează cu factorii genetici;

- rolul mutaţiilor somatice în cancer şi îmbătrânire; cunoaşterea metodelor de prevenire a acestor mutaţii (de exemplu factorii antioxidanţi);
- posibilitatea realizării:
  - diagnosticului prenatal - diagnostic de boală genetică la făt,
  - testării presimptomatice - testarea unui individ tânăr, aparent sănătos, pentru o boală genetică cu debut tardiv prezentă în familie, pentru a vedea dacă va face boala sau nu; metoda este utilă pentru a realiza opţiuni reproductive în timp util;
  - screeningului populaţional – testarea tuturor nou născuţilor (screening neonatal) sau a unor anumite grupuri populaţionale (de exemplu colectivităţi închise) pentru a depista indivizii cu risc de a face o boală genetică (pentru care există tratament, care dacă nu se face rezultă handicap sever) sau de a transmite o boală genetică;
- posibilitatea realizării de medicamente prin inginerie genetică şi promisiunile terapiei genice (tratamente care inseră gene normale în organism sau, mai frecvent, introducerea de particule care blochează gena anormală).

Clasificarea bolilor genetice

În practica clinică, principalul rol al geneticii constă în elucidarea rolului mutaţiilor în predispoziţia la boală, modificarea cursului bolii sau determinismul propriu- zis al bolii. Practic, orice boală este consecinţa acţiunii combinate a factorilor genetici şi a mediului, dar ponderea celor 2 tipuri de factori este diferită pentru fiecare boală în parte.

Principalele tipuri de boli genetice sunt următoarele:

- ***Boli cromozomice*** – determinate de anomalii de număr sau de structură la cromozomilor; exemple: Sindromul Down, Turner, cri du chat;
- ***Boli monogenice*** – produse de o pereche de alele anormale; exemple: hipercolesterolemia familială, fibroza chistică, hemofilia;
- ***Boli multifactoriale*** – determinate de mai multe gene anormale, plus acţiunea nefavorabilă a mediului; exemple: anomalii congenitale izolate sau boli comune ale adultului;
- ***Boli produse prin mutaţii somatice*** – determinate de anomalii genetice într-un singur ţesut/ organ, restul organismului fiind normal; principalele consecinţe ale mutaţiilor respective sunt îmbătrânirea precoce/ cancer în ţesutul respectiv;
- ***Boli mitocondriale*** – produse de mutaţii ale ADN-ului din mitocondrii, nu din nucleu (aşa cum sunt toate bolile menţionate mai sus); exemple: boala Leber.

BOLILE CROMOZOMICE

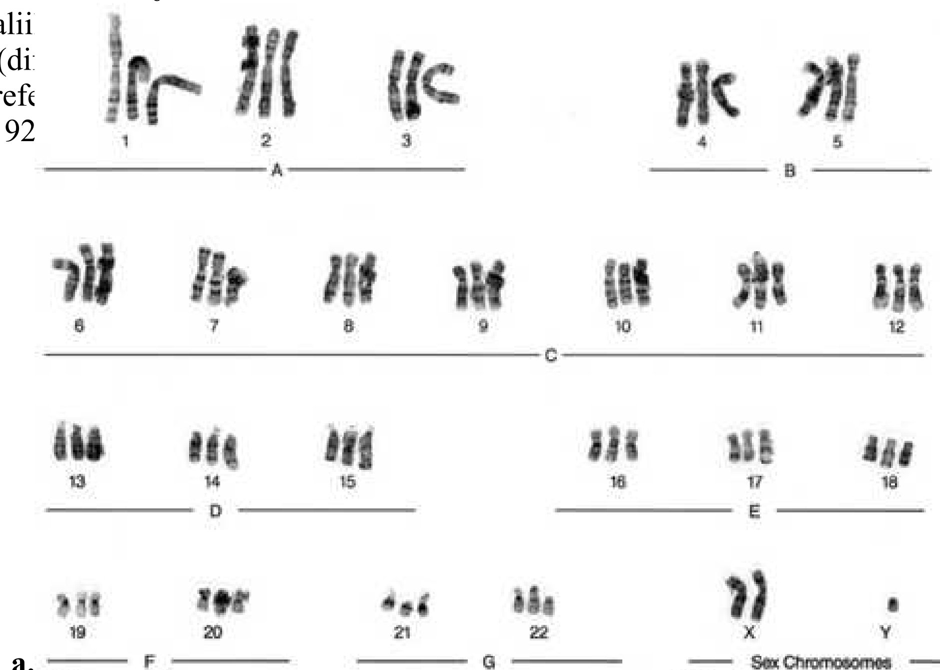
Bolile cromozomice reprezintă anomalii de număr sau de structură ale cromozomilor. Global, sunt afecţiuni genetice frecvente (0,6% nou născuţi), cu consecinţe majore (boli grave, ce pot determina deces precoce, anomalii congenitale multiple, retard mintal moderat/ sever, sterilitate/ infertilitate). Principalele cauze sunt reprezentate de factori de mediu şi vârsta maternă avansată (peste 35-38 ani, predispune la nedisjuncţie, cu apariţia anomaliilor cromozomice de număr). Un element practic deosebit constă în clasificarea anomaliilor cromozomice în funcţie de consecinţele fenotipice în anomalii echilibrate şi neechilibrate:

- ***Anomaliile cromozomice echilibrate***: persoana prezintă cantitatea normală de ADN (toate genele sunt prezente), dar 1-2 cromozomi sunt organizaţi diferit (de exemplu o porţiune dintr-un cromozom este aşezată invers). Deoarece individul are toate genele prezente, fenotipul este normal (singura consecinţă putând fi sterilitatea). În schimb, atunci când cromozomii sunt transmişi la descendenţi, pot apare fragmente de material genetic în plus sau în minus, descendenţii fiind anormali fenotipic;
- ***Anomaliile cromozomice neechilibrate***: persoana prezintă material genetic în plus sau în minus (un cromozom în totalitate sau numai un fragment), din acest motiv fenotipul individului este anormal; dacă anomalia cromozomială se transmite la descendenţi (purtătorul nu este steril), aceştia vor

fi şi ei anormali; în această categorie se încadrează anomalii cromozomice de număr şi de structură neechilibrate.

Anomaliile cromozomice de număr

Anomalii ... de cromozomi este anormal (di... ă în poliploidii (anomalia se refe... livid fiind 69 – vezi Fig 1 sau 92



a.

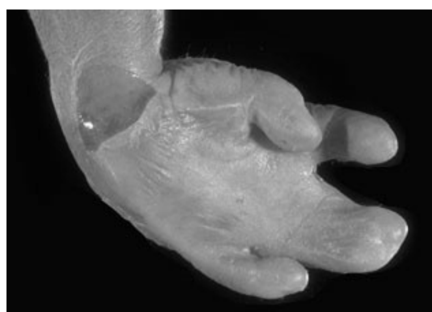
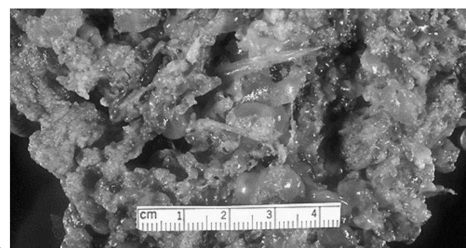
b.  c. 

Figura 1: a. cariotip cu triploidie, formulă cromozomică 69,XXY; b. sindactilie la un făt cu triploidie; c. placentă cu aspect de molă hidatiformă

Poliploidiile (triploidii – 3 seturi de 23 cromozomi, tetraploidii – 4 seturi) sunt anomalii cromozomice grave, viabile doar sub formă de mozaic (atunci când organismul conţine atât celule anormale, cât şi normale). În astfel de situaţii copilul prezintă deficit de creştere pre şi postnatal, asimetrie corporală, sindactilie şi anomalii pigmentare cutanate liniare ondulate (în lungul liniilor Blaschko), iar placenta prezintă şi ea anomalii (molă hidatiformă) atunci când setul suplimentar provine de la tată.

Aneuploidiile sunt anomalii cromozomice mai puţin grave, unele dintre ele putând fi viabile în următoarele forme:

- ***Anomalii totale*** (este interesat un cromozom în totalitate), omogene (toate celulele afectate) sau în mozaic (numai o parte din celule anormale, restul fiind normale): trisomiile 21 – Sindromul

Down, 18 – Sindromul Edwards (v. Fig 2), 13 – Sindromul Patau, monosomia X – Sindromul Turner şi polisomiile XY – XXX, XYY sau XXY – Sindromul Klinefelter;

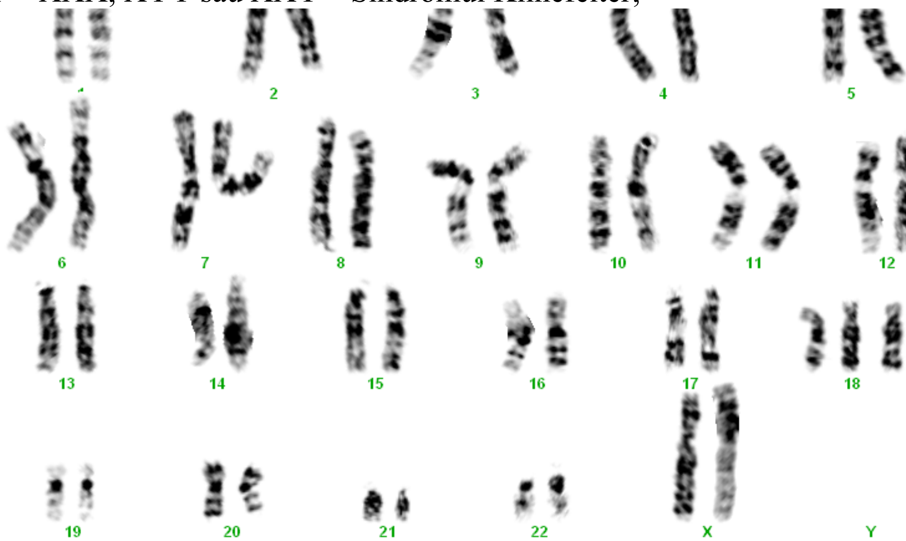


Figura 2: cariotip cu trisomie 18 (Sdr Edwards), formulă cromozomică 47,XX,+18

- ***Anomalii parţiale*** (numai o parte din cromozom este afectată): cele mai frecvente anomalii parţiale viabile sun [...] l cri du chat – vezi Fig 3).

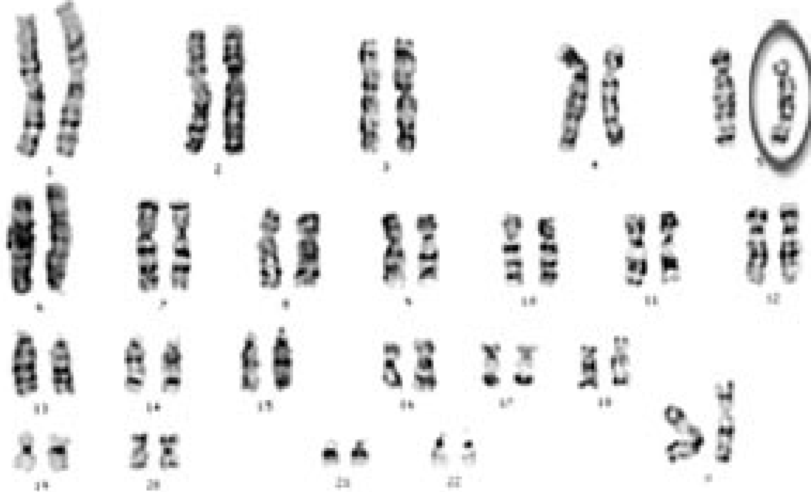


Figura 3: cariotip cu deleţie 5p (Sdr cri du chat), formulă cromozomică 46,XX,5p-

Anomaliile cromozomice de structură

Anomaliile cromozomice de structură se referă la situaţiile în care (în general) numărul total de cromozomi este normal, dar structura a 1-2 cromozomi este anormală.

Anomaliile cromozomice echilibrate asociază fenotip normal, dar risc de descendenţi anormali. În această categorie se încadrează următoarele tipuri de anomalii:

- Inversii (inv): un fragment de cromozom este aşezat invers;

- Translocaţii reciproce echilibrate (t): schimb de fragmente între 2 cromozomi;
- Translocaţii robertsoniene (rob): unirea a 2 cromozomi acrocentrici cap la cap;
- Inserţii (ins): un fragment dintr-un cromozom se transferă pe alt cromozom.

Anomaliile cromozomice neechilibrate asociază fenotip anormal (datorită cantităţii anormale de material genetic) şi risc de descendenţi anormali. În această categorie se încadrează următoarele tipuri de anomalii:

- Deleţii (del): un fragment de cromozom lipseşte;
- Duplicaţii (dup): un fragment de cromozom este prezent de 2 ori pe acelaşi cromozom;
- Cromozomi inelari (r): capetele cromozomului se pierd şi capetele fragmentului din mijloc se unesc, formând o stru
- Izocromoz
- Cromozon

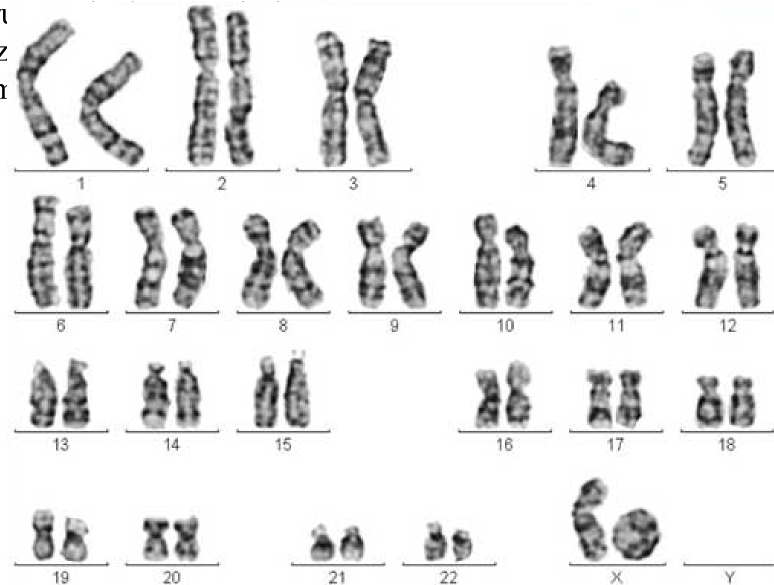


Figura 4: cariotip cu cromozom X inelar, formulă cromozomică 46,XrX

Anomaliile cromozomice prezintă trăsături comune şi trăsături specifice fiecărui tip de anomalie în parte – de exemplu Sindromul Down are ca anomalii specifice dismorfia facială cu facies mongoloid, brahidactilia şi anomaliile viscerale cardiace şi digestive.

Semnele comune tuturor anomaliilor cromozomice sunt deosebit de importante pentru practica de zi cu zi, deoarece prin simpla recunoaştere a acestor semne (mai ales dacă sunt asociate) se ridică suspiciunea de anomalie cromozomială şi prin realizarea cariotipului se stabileşte diagnosticul. Aceste semne sunt:

- Deficit de creştere pre şi postnatal;
- Retard mintal (de multe ori moderat/ sever) cu/ fără tulburări de comportament;
- Anomalii congenitale multiple (3 sau mai multe);
- Anomalii ale organelor genitale externe sau dezvoltare anormală a caracterelor sexuale secundare la pubertate.

Sindroamele cu microdeleţii/ microduplicaţii

Microdeleţiile şi respectiv microduplicaţiile sunt anomalii cromozomice mici, care de obicei nu se vizualizează la examenul cromozomic obişnuit şi necesită tehnici speciale FISH) pentru identificarea

defectului. De obicei tabloul clinic al acestor sindroame este variabil, în funcţie de mărimea defectului (care cuprinde mai multe/ mai puţine gene, aspect diferit la fiecare pacient în parte).
Sindroamele genetice frecvente incluse în aceste categorii sunt:

- Microdeleţii: Williams, velo- cardio- facial, Prader Willi/ Angelman;
- Microduplicaţii: Wiedemann Beckwith;

Numărul acestor sindroame creşte exponenţial datorită utilizării tehnicilor moleculare performante, cu identificarea de noi anomalii.

O subcategorie a sindroamelor cu microdeleţii/ microduplicaţii este reprezentată de **rearanjamentele subtelomerice** – modificări de tip microdeleţie/ microduplicaţie la nivelul capetelor cromozomilor, modificări care au fost identificate frecvent la cazurile cu retard mintal moderat/ sever asociat cu anomalii congenitale multiple care nu se asociază într-un şablon bine cunoscut. Pentru identificarea acestor defecte se foloseşte metoda MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification).

Indicaţiile cariotipului

Studiul cromozomilor este indicat în următoarele situaţii majore (mai ales dacă sunt asociate):

- **Retard mintal** cu/ fără tulburări de comportament;
- **Deficit de creştere** pre şi postnatal;
- **Ambiguitatea organelor genitale externe** la naştere;
- **Dezvoltare anormală a caracterelor sexuale secundare** la pubertate;
- **Cupluri sterile** (fără copii după cel puţin 2 ani fără mijloace contraceptive); se face cariotip la ambii parteneri dacă nu există semne de sterilitate la unul din ei;
- Cupluri cu **avorturi** precoce (până la sfârşitul lunii a 2a de sarcină), spontane şi repetate (2 sau mai multe); se face cariotip din produsul de avort (dacă este posibil) şi de la părinţi;
- Cupluri cu **nou născuţi morţi** – se face cariotip la copil (dacă e posibil) şi la părinţi;
- Copii cu **anomalii congenitale multiple** (3/ mai multe);
- **Cancer şi leucemii** – cariotipul stabileşte prognosticul, dar orientează şi terapia; de exemplu, terapia cu Glivec în leucemia mieloidă cronică este condiţionată de prezenţa cromozomului Philadelphia (translocaţie 9/22);
- Expunere accidentală sau profesională la **mutagene**; cariotipul depistează anomaliile cromozomice produse de aceste mutagene, ele predispunând la apariţia cancerului;
- Prezenţa **în familie** a unei **anomalii cromozomiale echilibrate**; se testează viitorii părinţi, înainte de iniţierea unei sarcini;
- **Diagnostic prenatal** (testarea cromozomilor la făt) realizat în una din următoarele situaţii:
  - Vârstă maternă avansată (peste 35-38 ani), deoarece există risc de anomalie cromozomică la făt, în special Sindrom Down;
  - Prezenţa unei anomalii cromozomice echilibrate la unul din părinţi;
  - Atunci când în familie există o boală monogenică legată de X, mama este purtătoare şi vrem să stabilim sexul copilului (deoarece băieţii au risc de a fi afectaţi, iar fetele nu).

Cariotipul NU este indicat în următoarele situaţii:

- Boli monogenice – defectul este prea mic pentru a putea fi văzut;
- Boli multifactoriale – sunt implicate mai multe gene anormale (defecte mici), plus acţiunea mediului;
- Anomalii congenitale izolate – sunt determinate multifactorial (mai multe gene anormale plus mediu);
- Boli mitocondriale – defectul este în ADN-ul din mitocondrii, nu în nucleu.

Sindroame cu anomalii cromozomice

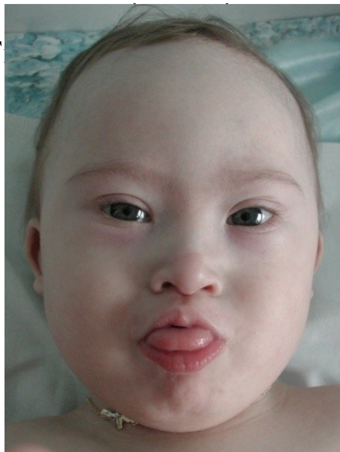
Sindromul Down (trisomia 21)

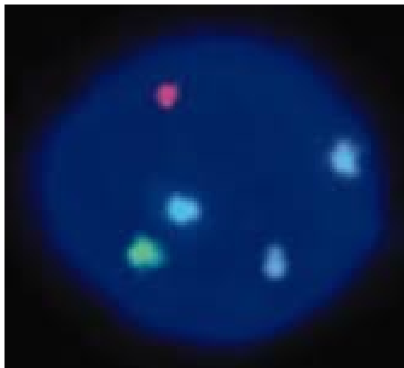
- Tablou clinic:

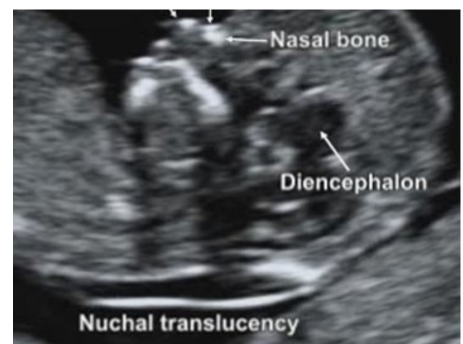
- Faţă rotundă, fante palpebrale mongoloide, nas mic, gură mică şi limbă protruzionată, urechi mici (Fig 5a);
- Mâini/ picioare scurte şi late, brahidactilie;
- Malformaţii viscerale (cardiace – frecvent canal atrio - ventricular, digestive – stenoză/ atrezie duodenală);
- Hipotonie musculară, retard mintal moderat;
- Complicaţii: infecţii respiratorii, hipotiroidism, leucemie;
- Prognostic:
  - vital – rezervat (pot muri din cauza malformaţiilor, infecţiilor respiratorii, leucemiei);
  - intelectual – rezervat (au retard mintal moderat);
  - reproductiv – bărbaţii sunt sterile; femeile sunt fertile, au risc 50% de copil cu Down;
- Tratament: chirurgical pentru malformaţii; educaţie specială;

- Cariotipul confirmă diagnosticul; varianta prin translocaţie poate fi moştenită şi implică risc pentru alte sarcini, de aceea cariotipul este obligatoriu la părinţi;
- Riscul de recurenţă depinde de varianta de cariotip şi vârsta maternă;
- Screening prenatal – triplu test integrat:
  - Ecografie fetală (Fig 5b):
    - translucenţă nucală >3mm, absenţa osului nazal (trimestrul I),
    - femur scurt (trimestrul II);
  - Cvadruplu test (testarea a 4 substanţe din sângele femeii însărcinate la 15-18 săptămâni):
    - alfa-feto- proteina (↓),
    - estriol neconjugat (↓),
    - gonadotrofina corionică (↑),
    - inhibina A (↑)

…l: amniocenteză la 15-18 săptămâni şi analiză cromozomică prin test FISH (F…







a. b. c.

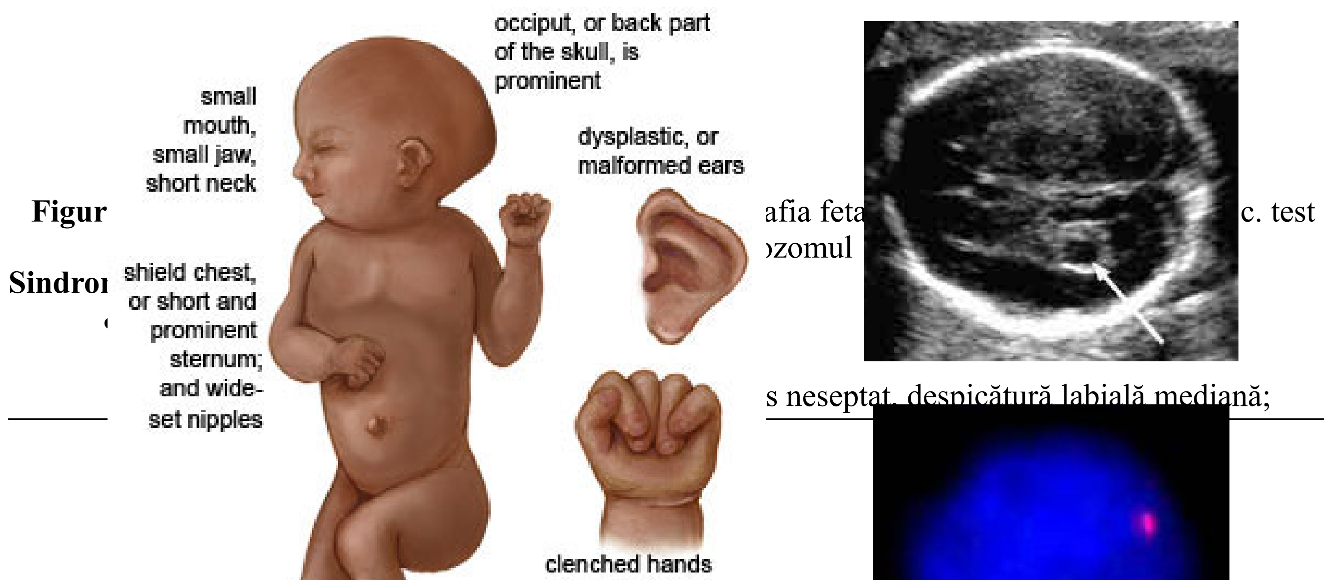
Figura 5: Sindromul Down: a. dismorfia facială; b. ecografia fetală; c. test FISH care confirmă prezenţa a 3 semnale pentru cromozomul 21 (albastru)

Sindromul Edwards (trisomia 18)

- Tablou clinic (Fig 6a):
  - Deficit de creştere pre şi postnatal;

- Craniu cu frunte înaltă şi occiput proeminent, urechi ascuţite („de faun”);
- Pumni flectaţi cu degete suprapuse;
- Călcâi „în piolet”;
- Retard mintal sever;
- Supravieţuire de scurtă durată;
- Prognostic:
  - vital – rezervat (frecvent supravieţuire sub o lună);
  - intelectual – rezervat (retard mintal sever);
  - reproductiv – rezervat (nu ajung la vârstă reproductivă);

- Cariotipul confirmă diagnosticul;
- Riscul de recurenţă: de obicei mic (sub 1%);
- Screening prenatal:
  - Ecografie fetală : hipotrofie fetală, chist de plexuri coroide (Fig 6b), pumn flectat, călcâi proeminent;
  - Cvadruplu test:
    - alfa-feto- proteina (↓),
    - estriol neconjugat (↓),
    - gonadotrofina corionică (↓),
    - inhibina A (↓)
- Diagnostic prenatal: amniocenteză, analiză cromozomică prin test FISH (Fig 6c).

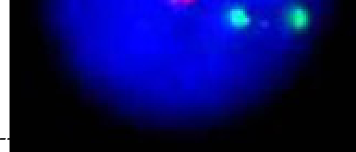


Figur ... afia feta... c. test ...ozomul

Sindro...

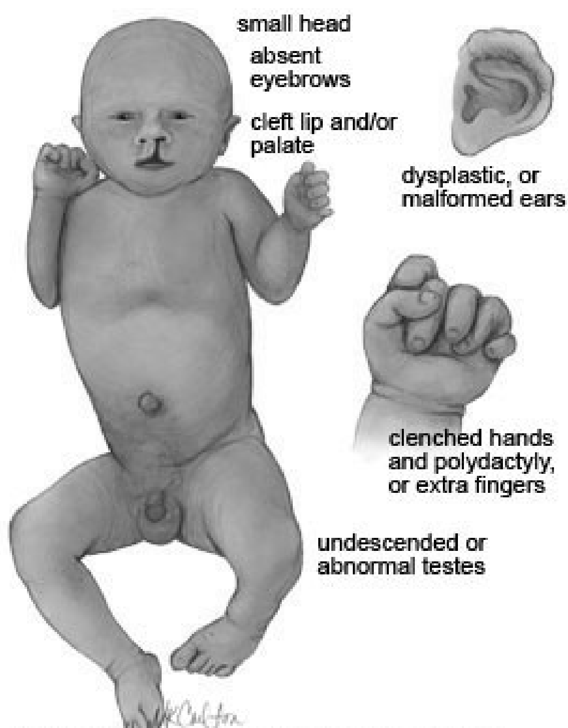
...s neseptat, despicătură labială mediană;





- Anoftalmie/ microoftalmie;
- Polidactilie postaxială;
- Retard mintal sever;
- Supravieţuire de scurtă durată;
- Prognostic:
  - vital – rezervat (frecvent supravieţuire sub o lună);
  - intelectual – rezervat (retard mintal sever);
  - reproductiv – rezervat (nu ajung la vârstă reproductivă);

- Cariotipul confirmă diagnosticul; varianta prin translocaţie poate fi moştenită şi implică risc pentru alte sarcini, de aceea cariotipul este obligatoriu la părinţi;
- Riscul de recurenţă: de obicei mic (sub 1%); mare în translocaţie;
- Screening prenatal:
  - Ecografie fetală: holoprozencefalie;
- Diagnostic prenatal: amniocenteză, analiză cromozomică prin test FISH.







I ...). ecografia f ... ie

Sindromu

•

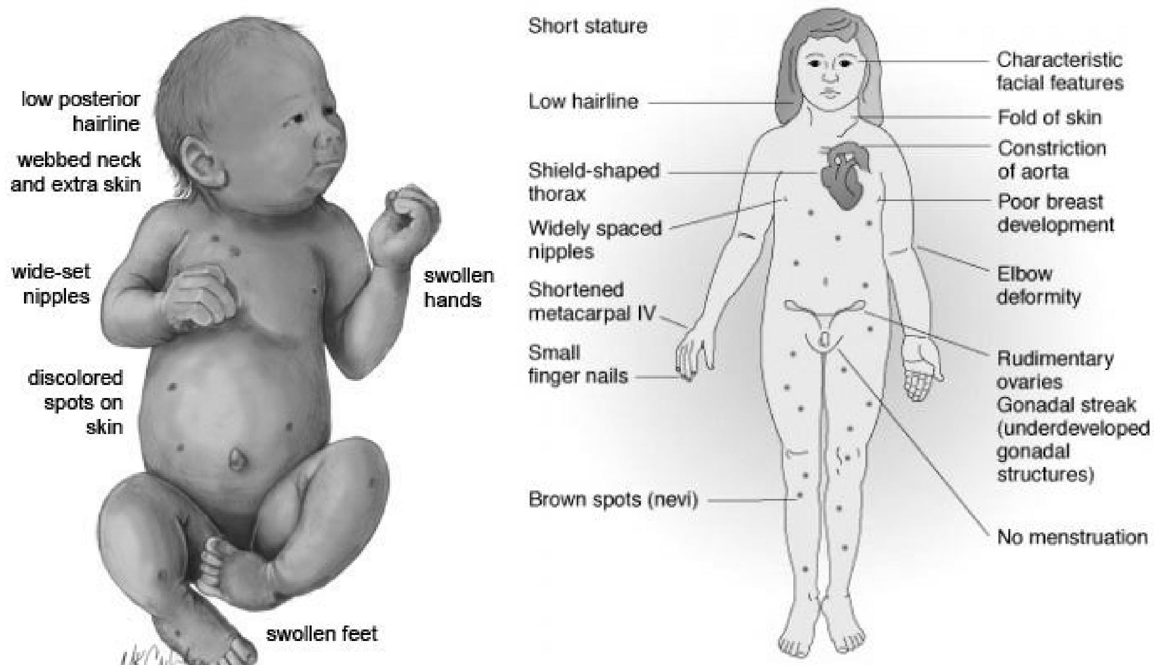
-

-

... nguste);
... e ceafă;
... re;

- Cubitus valgus, scurtare metacarpiene/ metatarsiene 4-5, unghii hipoplazice;
- Nevi multipli;
- Malformaţii cardiace – frecvent coarctaţie de aortă;
- Amenoree primară;

- Prognostic:
  - vital – bun (cu excepţia malformaţiilor cardiace severe);
  - intelectual – bun;
  - reproductiv – rezervat (sunt sterile);
- Tratament: hormon de creştere la copil; estrogeni la vârsta pubertăţii;
- Teste genetice:
  - Test Barr (cromatina sexuală X): negativ/ procent mic (normal 15-20%);
  - Cariotip: confirmă diagnosticul.



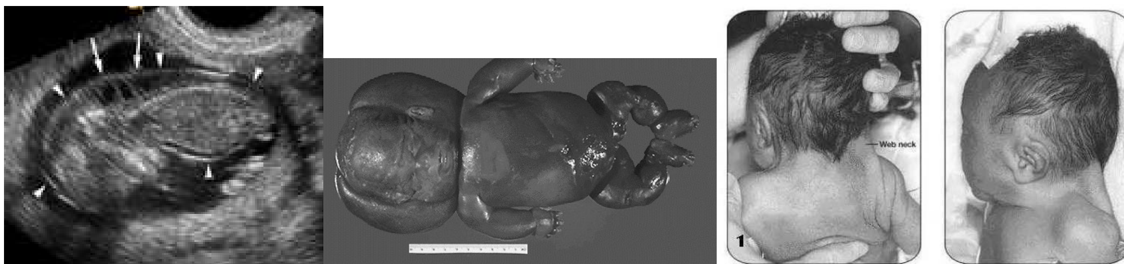


Figura 8: Sindromul Turner: a. semne clinice; b. ecografia fetală – hygromă chistică

Sindromul Klinefelter

- Tablou clinic (evident după pubertate) (vezi Fig 9):
  - Băiat înalt, cu membre inferioare lungi;
  - Conformaţie ginoidă (umeri înguşti, şolduri late);
  - Pilozitate redusă pe faţă şi pe corp;
  - Ginecomastie;

- Disociaţie peno- orhitică (penis normal, testiculi mici);
- Retard mintal uşor, tulburări de comportament;

• Prognostic:
  - vital – bun;
  - intelectual – uşor rezervat (au retard mintal);
  - reproductiv – rezervat (sunt sterili);
• Tratament: hormoni androgeni;
• Teste genetice:
  - Test Barr (cromatina sexuală X): pozitiv (normal negativ);
  - Cromatina sexuală Y: pozitiv;
  - Cariotip: confirmă diagnosticul.
• Riscul de recurenţă: de obicei mic (sub 1%);

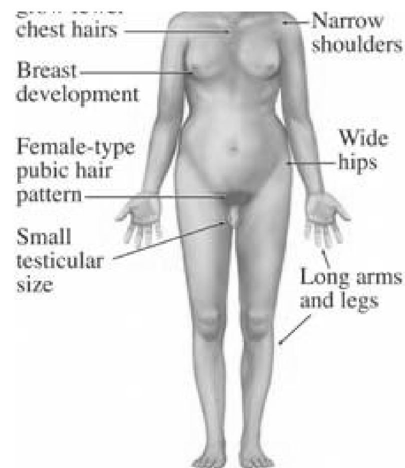


Figura 9: Sindromul Klinefelter: aspect clinic

Sindromul Wolf Hirschhorn (deletia 4p)

• Tablou clinic (vezi Fig 10):
  - Deficit de creştere pre şi postnatal;
  - Microcefalie, craniu „în coif grecesc" (rădăcina nasului lată, proeminentă);
  - Retard mintal sever;
  - Supravieţuire de scurtă durată;
• Prognostic:
  - vital – rezervat (supravieţuire de scurtă durată);
  - intelectual – rezervat (au retard mintal sever);
  - reproductiv – nu ajung la vârsta reproducerii;
• Cariotipul/ testul FISH confirmă diagnosticul;
• Riscul de recurenţă: de obicei mic (sub 1%);

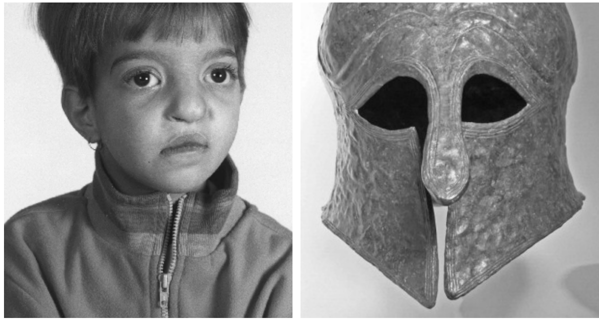




Figura 10: Deleţia 4p: aspect clinic

Figura 11: Deleţia 5p: aspect clinic

Sindromul cri de chat (deleţia 5p)

- Tablou clinic (vezi Fig 11):
  - Deficit de creştere pre şi postnatal;
  - Microcefalie, fante palpebrale înguste, plânset stins (ca un mieunat);
  - Retard mintal sever;
  - Supravieţuire de scurtă durată;
- Prognostic:
  - vital – rezervat (supravieţuire de scurtă durată);
  - intelectual – rezervat (au retard mintal sever);
  - reproductiv – nu ajung la vârsta reproducerii;
- Cariotipul/ testul FISH confirmă diagnosticul;
- Riscul de recurenţă: de obicei mic (sub 1%);

Sindromul Williams

- Tablou clinic:
  - Facies uşor grosier, edem palpebral, iris stelat, nas cârn, macrostomie („facies de spiriduş") (vezi Fig 12.a);
  - Laxitate cutanată şi articulară;
  - Mâini/ picioare scurte şi late, brahidactilie;
  - Malformaţii cardiace – frecvent stenoză aortică supravalvulară;
  - Retard mintal moderat, personalitate comunicativă;
  - Complicaţii: hipercalcemie, accidente anestezice;
- Prognostic:
  - vital – relativ bun; uşor umbrit de complicaţii cardiace;
  - intelectual – rezervat (au retard mintal moderat);
  - reproductiv – risc 50% de a avea copii afectaţi;
- Tratament: chirurgical pentru malformaţii; educaţie specială;
- Cariotip de obicei normal; Testul FISH confirmă microdeleţia 7q (vezi Fig 12.b);
- Riscul de recurenţă depinde de prezenţa de anomalii cromozomice la unul din părinţi;

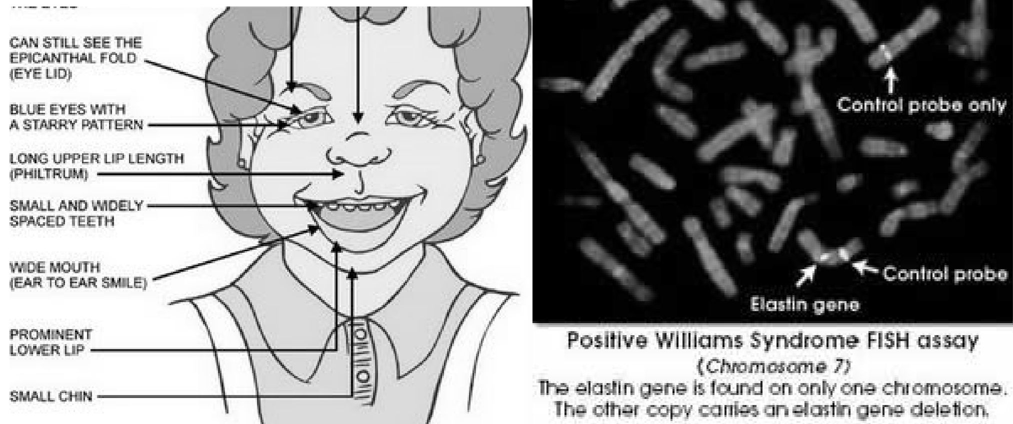
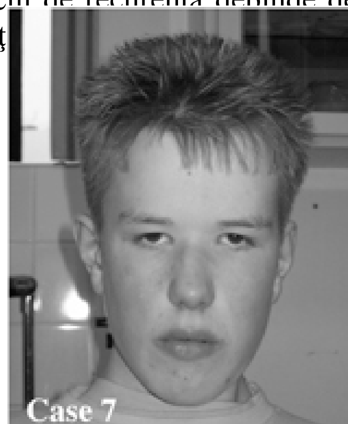
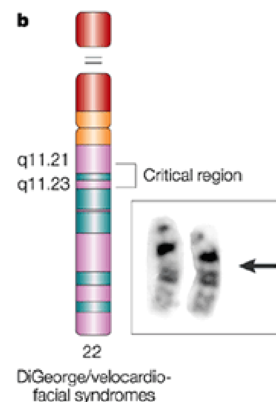


Figura 12: Sindromul Williams: a. dismorfia facială; b. test FISH

Sindromul velo – cardio – facial

- Tablou clinic:
  - Facies: nas lung cu aripi nazale hipoplazice, vorbire nazonată, palat înalt/ despicat, insuficienţă velo-palatină, urechi în cupă +/- surditate (Fig 13);
  - Degete efilate, laxe;
  - Malformaţii cardiace – frecvent tetralogie Fallot; frecvent anomalii renale;
  - Deficit imun – infecţii respiratorii frecvente în copilărie;
  - Uneori tulburări de comportament;
- Prognostic:
  - vital – relativ bun; umbrit de complicaţii cardiace şi renale;
  - intelectual – bun (rar au retard mintal, de obicei uşor);
  - reproductiv – risc 50% de a avea copii afectaţi;
- Tratament: chirurgical pentru malformaţii;
- Cariotip de obicei normal; Testul FISH confirmă microdeleţia 22q (Fig 13);
- Riscul de recurenţă depinde de prezenţa microdeleţiei sau ... mice la unul din părinţ





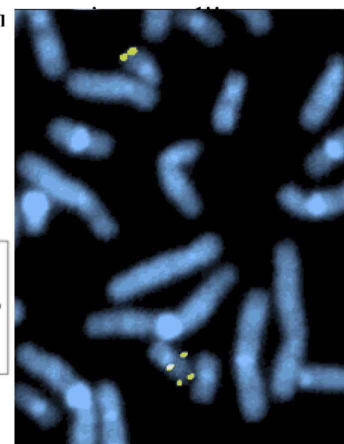


Figura 13: Sindromul Velo- cardio- facial: a. dismorfia facială; b. test FISH

Sindromul Prader Willi

- Tablou clinic:
  - Nou născut: hipotonie marcată, alimentaţie dificilă ce necesită alimentare prin gavaj;
  - În jurul vârstei de 2 ani apare hiperfagie cu lipsă de saţietate, care duce la apariţia obezităţii morbide;
  - Dismorfie cranio-facială: îngustare bitemporală, ochi migdalaţi, buze subţiri, salivă vâscoasă; crize de apnee;
  - Mâini/ picioare mici;
  - Hipogonadism;
  - Retard mintal moderat; automutilare (ciupirea pielii); preferă jocul de puzzle;
- Prognostic:
  - vital – umbrit de complicaţiile obezităţii şi de apneea în somn;
  - intelectual – rezervat (au retard mintal moderat);
  - reproductiv – rezervat, au fertilitate scăzută;
- Tratament: hormon de creştere, care modifică raportul ţesut gras/ masă musculară; regim;
- Sindromul Prader Willi poate fi determinat de deleţii ale cromozomului 15 (identificate de cariotip), microdeleţii (identificate prin testul FISH) sau anomalii de metilare (disomie uniparentală sau defect de metilare – identificate prin test de metilare);
- Riscul de recurenţă (de obicei mic) [illegible] cromozomice la tată.

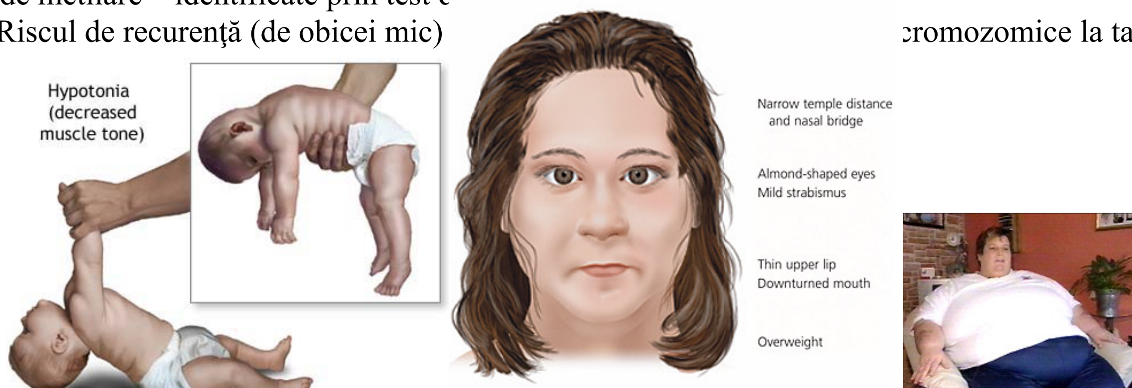


Figura 14: Sindromul Prader Willi: a. hipotonia neonatală; b. dismorfia facială; c. obezitate morbidă la adult.

BOLILE MONOGENICE

Bolile monogenice reprezintă a categorie de boli genetice determinate de o singură pereche de gene alele anormale.

Aceste boli se transmit conform legilor lui Mendel (direct de la părinţi la descendenţi), motiv pentru care au fost denumite boli mendeliene.

În funcţie de tipul de cromozom pe care se găseşte gena anormală, putem deosebi boli autosomale sau gonosomale (legate de X). În funcţie de puterea genei anormale, bolile se pot împărţi în boli dominante (gena dominantă este o genă puternică şi care se exprimă întotdeauna) şi boli recesive (genele recesive sunt gene slabe, care se manifestă numai dacă nu sunt combinate cu o genă dominantă). Tipul de boală se poate aprecia prin analiza atentă a arborelui genealogic (vezi mai jos), reprezentat folosind simbolurile internaţionale schematizate mai jos.

Transmiterea clasică, mendeliană, a fost demonstrată pentru peste 1.000 de sindroame plurimalformative. Pentru a stabili dacă un sindrom plurimalformativ este cauzat de mutaţia unei singure gene trebuie efectuată o amănunţită anamneză familială şi trebuie examinate clinic rudele cele

mai apropiate ale pacientului în scopul de a obiectiva anomalii congenitale asemănătoare cu cele ale probandului sau anomalii minore trecute neobservate.

Bolile monogenice sunt produse prin mutaţii care afectează o singură pereche de gene alele (corespunzătoare unui singur locus genetic). Sindroamele plurimalformaţive monogenice se transmit în succesiune generaţiilor urmând un tip mendelian: autosomal dominant, autosomal recesiv sau legat de X. Ele se găsesc, pe lângă alte boli monogenice, raportate în „*Mendelian Inheritance of Man*” (MIM), editat de Profesorul Victor McKusick, atât în ediţia tipărită cât şi în versiunea on-line OMIM.(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim)

Deci sindroamele monogenice sunt deseori familiale, regăsindu-se şi la alţi membri ai familiei bolnavilor. Aceasta nu este o regulă absolută deoarece există cazuri în care bolnavul suferă o mutaţie nouă şi este singurul membru afectat al familiei.

O categorie particulară de boli monogenice este reprezentată de bolile moleculare, care reprezintă entităţi pentru care a fost identificat întregul mecanism patogenic (se cunoaşte gena anormală, proteina produsă de ea, precum şi consecinţele la nivel celular/ tisular/ de organ/ de organism.

Bolile autosomal dominante

Bolile autosomal dominante (AD) sunt afecţiuni monogenice care interesează în mod egal ambele sexe, gena anormală fiind una dominantă.

Criteriile care pledează pentru acest tip de transmitere la analiza arborelui genealogic sunt (vezi Fig 15):

- Frecvenţă crescută a bolii (în familie există mulţi bolnavi);
- Continuitate (fiecare bolnav are cel puţin un părinte bolnav);
- Nu există consangvinitate (căsătorii între rude);
- Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în proporţii egale;
- Doi părinţi sănătoşi au numai copii sănătoşi;
- Doi părinţi bolnavi pot avea copii sănătoşi (fete);
- Transmiterea tată- fiu este caracteristică (tatăl bolnav are băiat bolnav);
- Tatăl bolnav poate a
- Mama sănătoasă po

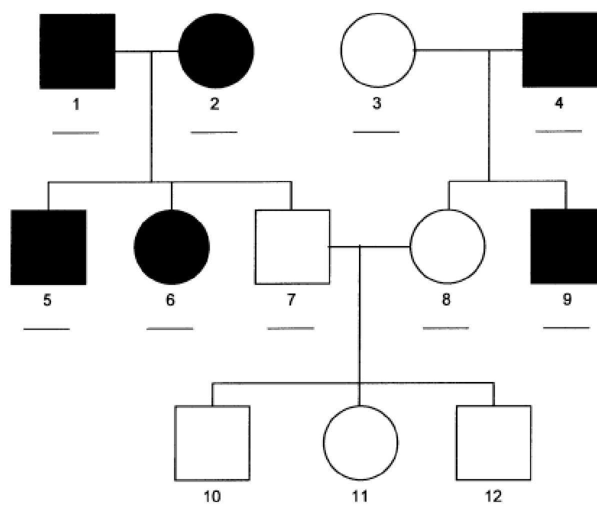


Figura 15: Arbore cu transmitere autosomal dominantă

Cele mai frecvente afecţiuni autosomal dominante sunt:

- ***hipercolesterolemia familială***: anomalie a receptorului pentru colesterol, caracterizată prin creşterea colesterolului plasmatic, ateroscleroză şi depuneri de colesterol în ţesuturi (xantoame) şi deces precoce prin complicaţii cardio- vasculare;
- ***distrofia miotonică***: afecţiune caracterizată prin hipotonie şi cataractă la copilul mic, ulterior devenind evidente miotonia (imposibilitatea de a relaxa rapid un muşchi contractat), atrofiile musculare, tulburările de conducere cardiacă, calviţia precoce şi sterilitatea (la bărbat);
- ***neurofibromatoza tip 1*** (Recklinghausen): facomatoză caracterizată prin pete cutanate cafe au lait, tumori în lungul terminaţiilor nervoase, asociate uneori cu modificări osoase; diagnosticul se stabileşte pe baza unui scor ((vezi mai jos);
- ***rinichiul polichistic autosomal dominant*** (ADPKD): chişti renali multipli, de mari dimensiuni, apăruţi la vârsta adolescenţei, cu degradarea progresivă a funcţiei renale şui hemodializă la adultul tânăr; frecvent se asociază chişti în alte organe (ficat, pancreas, ovar);
- ***acondroplazia***: displazie osoasă caracterizată prin nanism disproporţionat – macrocefalie relativă, torace relativ îngust, scurtare rizomelică a membrelor, mână în trident; se poate asocia hidrocefalie datorită circulaţiei dificile a LCR produse prin compresiuni osoase;
- ***scleroza tuberoasă***: facomatoză caracterizată la copil prin pete cutanate depigmentate (albe) rotunde („sub formă de frunză”) şi convulsii, ulterior apărând angiokeratoame faciale (perinazal) şi periungheal şi chişti renali;
- ***sindromul Marfan***: boală de ţesut conjunctiv caracterizată prin anomalii scheletice (aspect general astenic, pectus, arahnodactilie, picior plat), cardio- vasculare (prolaps de valvă mitrală, dilataţia bulbului aortei), oculare (subluxaţie de cristalin), cutanate (vergeturi) şi mai rar pulmonare (chişti pulmonari) şi SNC (anomalii dura mater).

Neurofibromatoza tip I (boala Recklinghausen)

Neurofibromatoza Recklinghausen este forma cea mai comună de neurofibromatoză (90% din cazuri).

Afectează aproximativ 1/ 3.000 indivizi, comparativ cu neurofibromatoza de tip 2, care afectează 1/ 45.000 indivizi.

Este produsă de mutaţia genei pentru neurofibromină, localizată pe 17q11.2. Neurofibromina este o genă supresoare de tumori, care inhibă oncoproteina p21ras. Mutaţia genei produce proliferarea celulară necontrolată şi dezvoltarea de tumori.

Diagnosticul de neurofibromatoză tip I se stabileşte pe baza asocierii a 2 din următoarele criterii:

- 2/ mai multe neurofibroame pe/ sub piele sau un neurofibrom plexiform (aglomerare mare de tumori care implică mai mulţi nervi); neurofibroamele arată ca nişte excrescenţe subcutanate moi, care se înmulţesc odată cu vârsta;
- Pistrui axilar sau inghinal;
- Pete cafe au lait (macule maro deschis cu contur regulat); 6/ mai multe pete sub 5 mm prepubertar şi peste 15 mm postpubertar;
- Anomalii scheletice – displazie de sfenoid sau subţierea corticalei oaselor lungi (care determină încurbarea membrelor inferioare);
- Noduli Lisch – hamartoame maronii pe iris;
- Tumori pe nervul optic – gliom;
- Macrocefalie la copil, fără hidrocefalie;
- Convulsii;
- Opacitate lenticulară posterioară juvenilă.

Se asociază şi risc crescut de dezvoltare a tumorilor, în special meningioame, glioame şi feocromocitoame.

Bolile autosomal recesive

O boală este considerată **recesivă** în situaţia în care se manifestă doar la indivizii homozigoţi (care prezintă aceeaşi mutaţie la nivelul locilor omologi) sau la heterozigoţii compuşi (care au, la nivelul unei perechi de loci omologi, mutaţii diferite în aceeaşi genă). Transmiterea recesivă poate fi sugerată de consangvinitate sau de prezenţa mai multor descendenţi afectaţi ai unui cuplu clinic sănătos. Consangvinitatea este o trăsătură predominantă şi semnificativă din punct de vedere statistic doar în cazul sindroamelor relativ rare. Au fost identificate, atât boli recesive determinate de mutaţii la nivelul unor loci genetici de pe autosomi (**boli recesive autosomale**), cât şi afecţiuni determinate de mutaţii la nivelul unor loci de pe cromosomul X (**boli recesive legate de cromozomul X**, gonosomale).

Bolile recesive sunt numeroase şi afectează calitatea vieţii pacientului. **Bolile recesive** pot fi recunoscute cu uşurinţă prin examinarea arborelui genealogic al unei familii, întrucât prezintă următoarele caracteristici:

- număr redus de bolnavi în familie;
- boala se transmite discontinuu, cu salturi peste una sau mai multe generaţii;
- numărul bolnavilor cu afecţiuni recesive este mai ridicat în familiile în care există căsătorii consanguine;
- doi părinţi bolnavi nu pot avea copii sănătoşi.

Bolile recesive autosomale sunt determinate de mutaţii ale unor gene situate pe autosomi. Boala se manifestă la persoanele homozigote (aa), care au ambele gene alele mutante.

Particularităţile bolilor recesive autosomale sunt (vezi Fig 16):

- bolnavii au părinţi sănătoşi şi sunt frecvent membrii aceleiaşi fratrii;
- cu cât o boală recesivă autosomală este mai rară în populaţie, cu atât este mai frecventă întâlnită consanguinitatea în familiile bolnavilor;
- bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în proporţii egale;
- doi părinţi sănătoşi (heterozigoţi - Na) pot avea copii bolnavi şi băieţi şi fete;

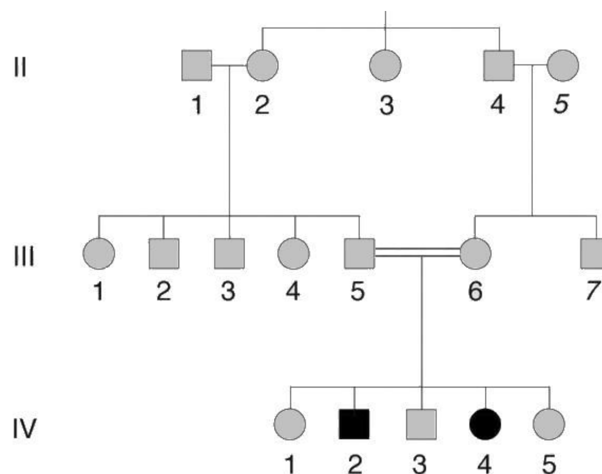


Figura 16: Arbore cu transmitere autosomal recesivă

- transmiterea mamă – fiică este caracteristică (mamă afectată, fiică afectată);
- bărbaţii sănătoşi (Na) pot avea fiice bolnave, indiferent dacă mama este sănătoasă heterozigotă (Na) sau bolnavă (aa);
- femeile bolnave (aa) pot avea băieţi sănătoşi, dacă soţul este sănătos (Na sau NN);

• riscul de recurenţă a bolii în fratria unui bolnav (indiferent de sex) cu o boală recesivă autosomală este de 25% (presupunând că părinţii sunt sănătoşi heterozigoţi Na)

Studiul bolilor monogenice (moleculare) a produs o adevărată revoluţie în medicină. A apărut posibilitatea unui diagnostic molecular, deseori prenatal, sau presimptomatic cu consecinţe majore asupra acordării unui **sfat genetic precis**, calcularea unui risc de recurenţă sau pentru alegerea celor mai adecvate **metode de tratament**. Câteva exemple de boli autosomal recesive sunt menţionate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Exemple de boli monogenice autosomal recesive

Tip boală	***Exemple***
Boli metabolice	• Glicogenozele • Galactozemia • Mucopolizaharidoză tip 1 • Boli lisosomale de stocaj (boala Gaucher) • Aminoacidopatii: Fenilcetonuria, Homocistinuria
Boli hematologice	• Hemoglobinopatii: Drepanocitoza, Beta-talasemia
Boli cutanate	• Albinismul oculo-cutanat • Xeroderma pigmentosum
Boli pulmonare	• Fibroza chistică
Boli senzoriale	• Retinopatia pigmentară • Surditatea congenitală autosomal recesivă

Fibroza chistică (MIM 219700)

Fibroza chistică (FC) este o boală cu transmitere autosomal recesivă (AR) ce constă în dereglarea transportului epitelial de clor datorită unor mutaţii în gena CFTR - reglatoare a conductanţei transmembranare (cystic fibrosis transmembrane conductance reglator gene).

FC este una din cele mai frecvente şi mai grave boli genetice la rasa albă, în alte grupuri etnice boala fiind mai rară. Frecvenţa bolii în Europa e necunoscută dar se estimează o frecvenţă de 1/8 000 – 1/10 000 de indivizi.

FC a fost descrisă pentru prima dată în 1938, când a primit denumirea de "FC a pancreasului" datorită leziunilor fibroase ce apar în unul din principalele organe afectate, pancreasul. De fapt boala se manifestă multisistemic, interesând organe ce conţin glande mucoase (tractul respirator superior şi inferior, aparatul digestiv şi cel reproducător masculin), precum şi glandele sudoripare.

Pricipalele manifestări clinice din FC constau în:

• ***boală pulmonară cronică*** datorită infecţiilor respiratorii repetate şi insuficienţei respiratorii (bronşite cronice, suprainfecţii bacteriene, hemoptizie, pneumotorax);

• ***afectare gastrointestinală*** (malabsorbţie, insuficienţă pancreatică, malnutriţie, sindrom obstructiv al intestinului distal, prolaps rectal, pancreatite recurente, ileus meconial, boală hepatobiliară cronică);

• ***azoospermie*** de cauză obstructivă sau datorată absenţei vaselor deferente.

Pacienţii pot prezenta deshidratare hiponatremică la efort sau în condiţii de expunere la căldură.

Gena CFTR codifică o proteină transmembranară ce joacă rolul de canal de clor AMPc dependent. Disfuncţia acestui canal conduce la apariţia unei secreţii mucoase vâscoase, ceea ce determină afectarea a numeroase organe:

• în tractul respirator interferă cu clearence-ul mucociliar, predispune la infecţii pulmonare recurente (frecvent cu *Pseudomonas aeruginosa*) ce conduc la distrugerea ţesutului pulmonar, fibroză pulmonară şi insuficienţă respiratorie;

• în canalele pancreatice apare retenţia enzimelor pancreatice, care vor leza organul cu evoluţie ulterioară spre fibroză;

• glandele sudoripare au o secreţie bogată în clor, fapt pe care se bazează şi unul din cele mai simple teste de diagnostic (testul transpiraţiei).

Genetica: Gena CFTR a fost clonată în 1989. Locusul ei se află pe cromosomul 7q31.3-q32. Gena se întinde pe 250kb, are 27 de exoni şi codifică o proteină de 1.480 aminoacizi ce se inseră în membrana apicală a glandelor mucoase, cu rol de canal de clor.

Au fost descrise peste 1.250 mutaţii diferite, cele mai frecvente fiind cele punctiforme sau deleţiile mici (1-84pb). Cea mai des întâlnită în populaţie (70%) este deleţia a 3pb, ceea ce conduce la pierderea reziduului de fenilalanină din poziţia 508 (ΔF508). Mutaţiile au fost împărţite în 4 clase:

- ***mutaţii de clasă I*** - apar la 7% din cazuri, sunt mutaţii stop şi constau în absenţa sau reducerea sintezei CFTR;
- ***mutaţii de clasă II*** - apar la 85% din cazuri şi se datorează transferului defectuos al proteinei din reticulul endoplasmatic spre membrana apicală (ex. ΔF508);
- ***mutaţii de clasă III*** - apar la 3 % din cazuri şi constau în defecte de fosforilare, deci de activare a CFTR;
- ***mutaţii de clasă IV*** - constau în anomalii de conductanţă ale canalului CFTR.

Corelaţii genotip-fenotip: Boala are o gravitate variabilă, unii pacienţi prezentând relativ puţine semne respiratorii, iar alţii dezvoltând insuficienţă respiratorie gravă. Mutaţiile în gena CFTR au fost descoperite şi la pacienţii care nu prezentau clinic FC, ci **boli** considerate **înrudite** cu aceasta: pancreatite idiopatice recurente, bronşiectazii, aspergiloză alergică pulmonară, rinosinuzite cronice.

Se pare că mutaţiile care conduc la pierderea totală a proteinei se manifestă clinic mult mai sever faţă de acelea care conduc la alterarea funcţiilor CFTR. Cel mai bun exemplu constă în relaţia dintre genotipul pacientului şi manifestarea insuficienţei pancreatice. Aceste corelaţii nu sunt perfecte, manifestarea clinică a bolii pulmonare sugerând intervenţia unor factori adiţionali (alţi loci sau factori de mediu).

Diagnosticul clinic de FC se poate stabili la indivizii cu:

- una sau mai multe manifestări clinice ale FC la care se **adaugă**;
- evidenţierea unei anomalii în funcţionarea CFTR:
  - prezenţa a două boli cauzate de mutaţii ale genei CFTR **şi/sau**
  - două valori anormale ale testului transpiraţiei (Cl^- > 60mEq/l) **şi/sau**
  - o valoare anormală la testarea diferenţei de potenţial transepitelial nazal.

Diagnosticul de laborator se bazează pe:

- ***testul transpiraţiei*** - relevă o concentraţie a ionilor de clor > 60mEq/l; testul este pozitiv la peste 90% dintre pacienţii cu FC;
- ***măsurarea diferenţei de potenţial transepitelial nazal***;
- ***testele moleculare*** - stabilesc/confirmă diagnosticul sau detectează persoanele purtătoare.

Diagnosticul preimplantator este utilizat la cuplurile care prezintă un risc de 25% de a avea un copil afectat (mutaţiile în gena CFTR au fost identificate la ambii părinţi), atunci când acestea recurg la fertilizare in vitro.

Diagnosticul prenatal: ADN-ul fetal se obţine fie prin puncţie a vilozităţilor coriale (în săptămânile 10-12 de sarcină), fie prin amniocenteză (săptămânile 15-20 de sarcină).

În cazurile în care un părinte este cunoscut ca fiind purtător, iar celălalt părinte a fost testat, dar fără succes pentru câteva variante alelice CFTR, a fost propusă dozarea în lichidul amniotic a enzimelor intestinale fetale (fosfataza alcalină, gama-glutamil-trans-peptidaza, amino-peptidaza M). Testul are însă o specificitate şi sensibilitate mică.

Prognostic: FC este o boală ce se manifestă încă din copilărie, 10-20% dintre pacienţi prezentând ileus meconial la naştere. 90% dintre pacienţi dezvoltă insuficienţă respiratorie cronică, iar 85% vor prezenta insuficienţă pancreatică care conduce spre malnutriţie cronică. Mai mult de 95% dintre bărbaţii cu FC sunt sterili datorită obstrucţiei sau absenţei canalelor deferente. Aceştia pot recurge la tehnici de fertilizare in vitro. Femeile cu FC sunt fertile şi transmit gena mutantă la toţii copii lor.

Evoluţia bolii pulmonare în lipsa tratamentului conduce la o morbiditate şi mortalitate importantă, decesul datorându-se în principal insuficienţei respiratorii şi complicaţiei acesteia, cordul pulmonar cronic.

Datorită creşterii eficacităţii tratamentelor, şansa de supravieţuire a bolnavilor a crescut spre vârsta de 30-40 de ani, crescând deci şi posibilitatea transmiterii genei mutante la urmaşi.

Tratament: Nu există încă un tratament curativ în această boală, singurul tratament fiind cel simptomatic, care urmăreşte patru mari obiective:

- antibioterapia infecţiilor pulmonare cronice;
- mobilizarea secreţiilor bronşice în vederea scăderii obstrucţiei arborelui respirator;
- controlul inflamaţiei căilor aeriene (vaccinare antigripală etc.);
- intervenţie nutriţională (compensarea insuficienţei pancreatice prin administrarea de enzime pancreatice, diete bogate caloric şi vitamine liposolubile).

Multe speranţe se pun în terapia genică, care este încă în faza de testare. S-a încercat transferul genei CFTR normale în epiteliul respirator sau digestiv cu ajutorul unui vector adeno-viral sau al liposomilor. Primul test clinic a fost iniţiat în 1993, dar această metoda nu permite un transfer genic eficient iar expresia CFTR-AMPc nu persistă mai mult de o lună.

Tabelul 2: Câteva medicamente utilizate în trialuri clinice

Medicamente	Acţiune
(3-[5-(2-fluoro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid	Modularea terminării translaţiei premature a ARNm
3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol-5-yl)cyclopropanecarboxamido)-3- methylpyridin-2-yl)benzoic acid	Modulează expresia receptorului CFTR
8-cyclopentlyl-1,3-dipropylxanthine	Antagonist selective al receptorului adenozinic A1
Alginate oligosaccharide (G-block) fragment	Blocarea interacţiunii dintre mucus şi alginatul produs de Pseudomonas aeruginosa
Alpha-1 antitrypsin - inhalator	Inhibitor de protează
Amikacin sulfate (liposomal)	Antibiotic aminoglicozidic
Anticorpi policlonali IgY împotriva Pseudomonas aeruginosa	Anticorpi policlonali

Riscul de recurenţă: Riscul empiric a unui cuplu aparent sănătos, neînrudit, de a avea copii bolnavi de FC depinde de frecvenţa bolii în grupul etnic din care fac parte părinţii.

Pentru un cuplu care a avut deja un copil afectat de această boală, riscul la următoarea sarcină de a avea un copil bolnav este de 25%, părinţii fiind purtători ai genei CFTR mutante.

Bolile recesive legate de X (recesive gonosomale)

Bolile recesive legate de X (RX) sunt afecţiuni monogenice care interesează în special băieţii (fiind transmise prin femei purtătoare fenotipic normale), gena anormală fiind una recesivă.

Criteriile care pledează pentru acest tip de transmitere la analiza arborelui genealogic sunt (vezi Fig 17):

- Frecvenţă scăzută a bolii (în familie există puţini bolnavi);
- Discontinuitate (bolnavul are părinţi sănătoşi);
- Există consangvinitate (căsătorii între rude);
- Bărbaţii sunt afectaţi, femeile sunt purtătoare fenotipic normale;
- Doi părinţi sănătoşi pot avea copii bolnavi (băieţi);
- Doi părinţi bolnavi nu pot avea copii sănătoşi;
- Tatăl sănătos are fete sănătoase;

- Mama bolnavă are b

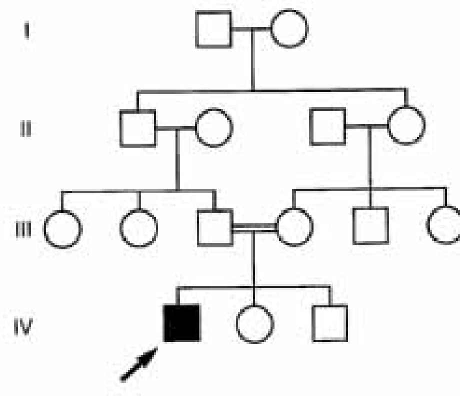


Figura 17: Arbore cu transmitere recesivă legată de X

Cele mai frecvente afecţiuni recesive legate de X sunt:

- ***hemofilia***: anomalie a coagulării sanguine determinată de lipsa factorului VIII sau IX şi caracterizată prin hematoame posttraumatice, hemartroze cu evoluţie invalidantă, sângerare prelungită a plăgilor;
- ***daltonismul***: imposibilitatea de a diferenţia culorile roşu şi verde;
- ***distrofia musculară progresivă*** (Duchenne şi Becker): sunt 2 entităţi diferite (Duchenne – formă gravă, Becker – formă uşoară) produse de mutaţii diferite ale aceleiaşi gene de pe cromozomul X; boala constă în afectare musculară progresivă (cu debut la musculatura gambei, cu pseudohipertrofia musculaturii gambei, ulterior cu evoluţie ascendentă ce duce la imobilizare în cărut a pacientului; în stadiile finale apare afectarea musculaturii cardiace şi respiratorii şi decesul pacientului prin insuficienţă cardio-respiratorie); terapiile actuale caută transformarea mutaţiei din cea de tip Duchenne în cea de tip Becker.

BOLILE MULTIFACTORIALE

Bolile multifactoriale sunt determinate de mai multe gene anormale (ce produc predispoziţia genetică), boala propriu-zisă apărând datorită acţiunii nefavorabile a mediului la un individ cu predispoziţie genetică.

Există 2 tipuri majore de boli multifactoriale:

- ***anomalii congenitale izolate*** – despicătură labio-maxilo-palatină, luxaţia congenitală de şold, stenoza hipertrofică de pilor, malformaţiile congenitale de cord izolate - frecvent diagnosticate la copil; vor fi discutate în cele ce urmează;
- ***boli comune ale adultului*** – cardiopatia ischemică, HTA, obezitatea, diabetul zaharat, astmul bronşic, ulcerul, schizofrenia, boala Alzheimer etc; bolile respective, fiind manifeste la adult, nu fac obiectul Pediatriei.

Evaluarea clinică şi paraclinică a copilului cu anomalii congenitale

Anomaliile congenitale (AC) vizibile sunt cel mai frecvent motiv de prezentare la consult în cursul primului an de viaţă. În abordarea clinică a copilului cu anomalii congenitale clinicianul trebuie să-şi dezvolte capacitatea de observaţie pentru a canaliza cât mai raţional explorările paraclinice şi a ajunge la un diagnostic final, de certitudine.

Mulţi copii cu AC sunt evaluaţi de către diverşi specialişti până ajung la genetician (neonatolog, pediatru, medicul de familie, oftalmolog, neurolog, ortoped, chirurg, cardiolog). Deşi sindroamele cu AC sunt întâlnite rar de aceşti specialişti, atunci când apar ridică serioase probleme de diagnostic şi tratament. Din acest motiv toţi aceşti specialişti trebuie să-şi dezvolte aptitudinile de diagnostic şi management al AC.

Indicaţii ale posibilelor AC sunt furnizate de istoricul familial pozitiv, expunerile materne, bolile gravidei, datele oferite de ecografiile prenatale. (**tabelul 3)**

Tabel 3: Circumstanţe ce sugerează existenţa unei anomalii congenitale (Stevenson, 2006)

- Vârsta înaintată a părinţilor
- Anamneză familială pozitivă pentru AC, avorturi, nou născuţi morţi
- Expunere la teratogeni
- Poli/ oligohidramnios
- Mişcări fetale slabe
- Prezentaţie transversă
- Nou-născut prematur/ postmatur
- Morfometrie anormală
- Mai mult de 3 AC minore
- Adaptare neo-natală dificilă (dificultăţi de alimentare, respiratorii)

Istoriul familial poate fi prima dintre cheile de diagnostic. Dacă unul din cei doi părinţi are un sindrom genetic cunoscut care poate fi transmis la urmaşi, acest sindrom va putea fi presupus şi la probant. Un istoric familial pozitiv la alţi membri ai familiei va ridica problema dacă fătul are vreun risc potenţial de a avea aceeaşi afecţiune. Consangvinitatea părinţilor creşte şansa unui sindrom autosomal recesiv. Vârsta înaintată a părinţilor va duce la un risc suplimentar: cea a mamei prezintă un risc crescut de anomalii cromosomice (ex. sdr. Down), iar cea a tatălui pentru mutaţiile spontane într-o genă unică, ducând la sindroamele transmise autosomal dominant (ex. acondroplazia).

Tabelul 4: Informaţiile esenţiale ce trebuie înregistrate într-un arbore genealogic

- Vârsta, data naşterii sau anul naşterii
- Vârsta decesului (sau anul dacă se cunoaşte)
- Cauza decesului
- Informaţii relevante despre starea de sănătate (înălţime, greutate etc.)
- Vârsta de diagnostic
- Statutusul sănătos/afectat (definirea simbolurilor haşurate în legendă)
- Evaluat personal sau documentat medical
- Testările efectuate (E este utilizat pentru a defini evaluarea şi este explicat în legendă)
- Sarcinile cu vârsta gestaţională, notând data UM sau data estimată a naşterii
- Complicaţiile în sarcină şi vârsta gestaţională când au apărut (6s, 34s de ex.): avorturi, nou-născuţi morţi, sarcină ectopică etc
- Sterilitate versus alegerea de a nu avea copii
- Etnia pentru fiecare dintre bunici
- Utilizarea “?” dacă anamneza familială este necunoscută sau nu este accesibilă
- Consangvinitatea (notarea gradului de rudenie dacă acesta nu este implicit)
- Numele de familie
- Data în care arborele este realizat sau sunt adăugate date noi
- Numele persoanei care a realizat arborele şi funcţia acesteia
- Legendă/cheie

Pe baza anchetei familiale se va întocmi arborele genealogic. **Arborele genealogic** reprezintă o prezentare schematică a persoanelor dintr-o familie şi a relaţiilor de rudenie dintre acestea, folosind o serie de simboluri convenţionale, valabile pe plan mondial şi care au fost standardizate.

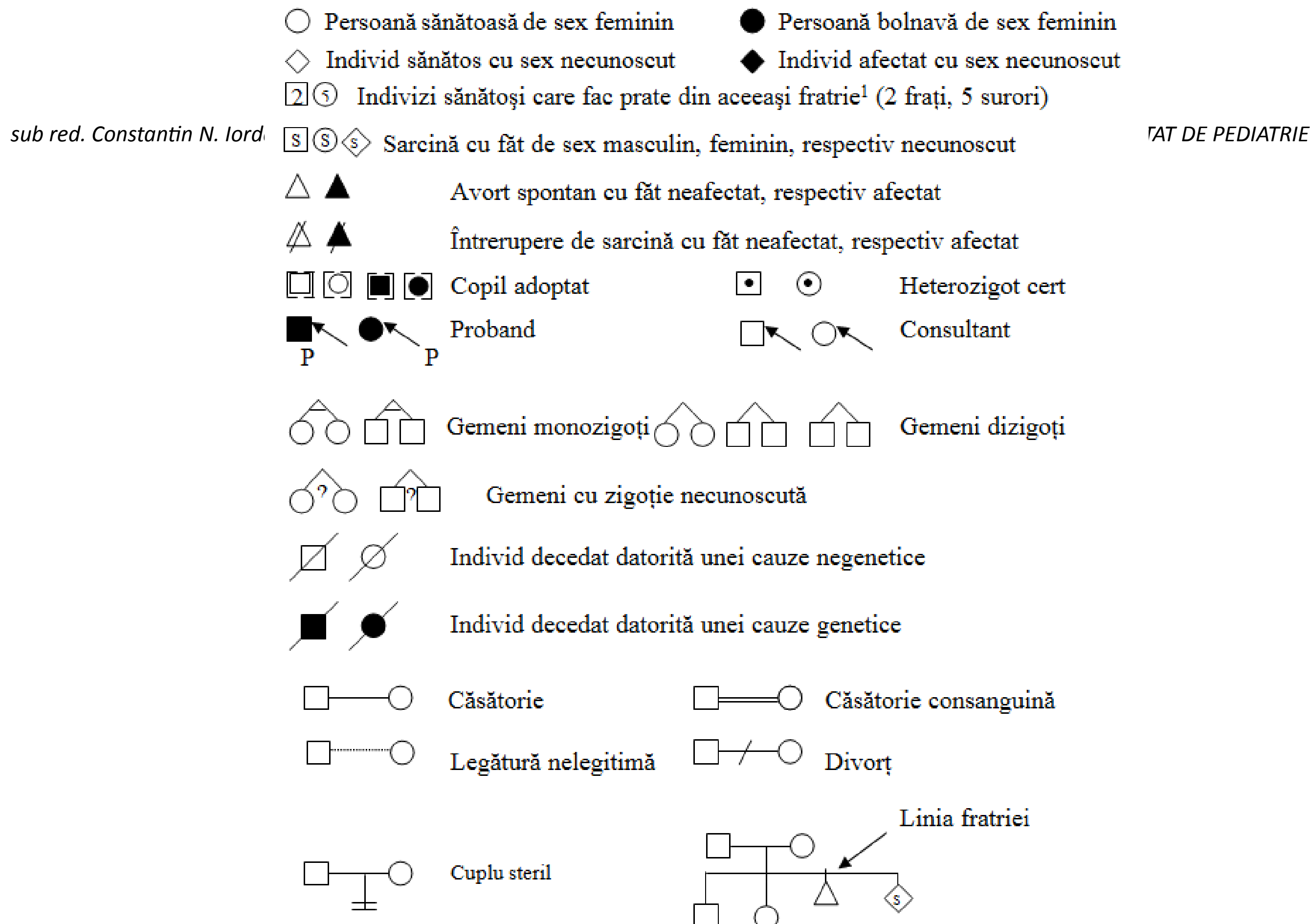


Figura 18: Simboluri internaţionale folosite pentru întocmirea arborelui genealogic

Expunerea maternă la **teratogeni cunoscuţi** sau suspecţi în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, poate fi asociată cu AC.

Istoricul medical al pacientului va constata spitalizările, intervenţiile chirurgicale, tratamentele medicamentoase, curba ponderală, consultaţiile efectuate.

Examenul fizic al pacientului se referă la măsurări ale parametrilor de creştere, ale părţilor corpului, procente şi proporţii ale corpului, indici antropometrici, fotografii, examenul minuţios pe aparate şi sisteme. El va fi completat cu examenul fizic al familiei pacientului cu atenţie specială la trăsăturile observate la pacient. Examenul fizic al nou-născutului este adesea prima şi cea mai importantă sursă de informaţii. Unele anomalii pot fi evidente şi extinse în timp ce altele sunt puţin evidente. Medicul va avea grijă să continue investigaţiile pentru căutarea anomaliilor mai puţin evidente, chiar atunci când o malformaţie majoră este deja prezentă.

În cadrul explorării familiale propriu-zise informaţiile obţinute anamnestic trebuie obiectivate. Explorarea va cuprinde:

- un examen clinic al părinţilor şi fraţilor care va fi făcut în special pentru a descoperi anomalii asemănătoare la rudele apropiate (sindroamele autosomal dominante) înainte de a concluziona o mutaţie la cazul princeps;
- un cariotip al părinţilor ce va căuta o anomalie structurală echilibrată;
- alte investigaţii care vor fi recomandate în funcţie de anomaliile presupuse: ecografie cardiacă, renală, examen oftalmologic, audiogramă, radiografii etc.

În evaluarea unui făt sau nou-născut cu AC este înţelept să se analizeze ce **categorie etiologică majoră** ar putea fi responsabilă de sindrom. Acestea pot fi împărţite în 5 grupuri majore:

- cromozomial;
- monogenică (Mendeleană);
- multifactorială (interacţiunea factorilor genetici şi de mediu);
- teratogenă (acţiunea factorilor de mediu);
- necunoscută.

În scop practic stabilirea unei ipoteze de lucru privind etiologia poate fi folositoare în direcţionarea viitoarelor examinări şi explorări.

O etiologie cromozomică ar putea fi suspectată când găsim întârzieri în creştere (pre- şi postnatal), retard psihomotor, afectarea mai multor aparate şi sisteme sau antecedente de avorturi spontane repetate. Dacă aceşti parametri sunt însă normali nu putem exclude etiologia cromozomică. Vârsta maternă avansată poate de asemenea oferi o cheie în stabilirea etiologiei. Mozaicismul trebuie luat în considerare dacă trăsăturile sunt asemănătoare dar nu identice cu fenotipul clasic sau dacă au o distribuţie segmentară sau parcelară.

Transmiterea monogenică va fi luată în considerare când există un istoric familial pozitiv, un model ereditar compatibil cu o singură transmisie genică sau consangvinitate. Acestea pot apărea în timpul unei singure generaţii sau de-a lungul mai multor generaţii. Transmiterea la mai multe generaţii şi predilecţia pentru un anumit sex vor fi notate în mod special. În particular transmiterea autosomal dominantă manifestată printr-o nouă mutaţie ar putea fi suspectată acolo unde este evidenţiată o vârstă parentală avansată. Transmiterea autosomal recesivă poate fi suspectată în prezenţa consangvinităţii. Transmiterea legată de cromosomul X ar putea fi luată în considerare când nu există antecedente de afectare a sexului feminin şi nici o evidenţă a transmiterii de la bărbat la bărbat.

Transmiterea multifactorială este responsabilă pentru multe din AC izolate obişnuite (despicătură labială, despicătură palatină, defecte ale tubului neural). Această modalitate de transmitere nu este responsabilă pentru AC majore şi poate fi eliminată când este prezent mai mult de un defect congenital.

O etiologie **teratogenă** ar putea fi considerată atunci când există o expunere maternă prenatală. În practică însă de obicei lipseşte expunerea clară şi/sau asociaţia pozitivă între AC şi potenţialul teratogen al unui factor.

O parte importantă a consultului medical o reprezintă discuţia dintre medic şi pacient despre boală. Medicul genetician trebuie să acorde **sfatul genetic**, acţiune foarte bine definită de Comitetul de Sfat Genetic al Societăţii Americane de Genetică Umană ca fiind „un proces de comunicare de către medic a problemelor asociate cu apariţia sau riscul de reapariţie a unei boli genetice într-o familie".

Acest proces implică una sau mai multe persoane specializate în a ajuta pacientul sau familia acestuia. Aceste persoane trebuie să:

- înţeleagă datele medicale (diagnosticul, evoluţia posibilă a bolii, posibilităţile de îngrijire etc.);
- să aprecieze modul de transmitere a bolii şi riscul de recurenţă a acesteia în familie;
- să înţeleagă consecinţele ce decurg din riscul de recurenţă şi să ofere alternative în concordanţă cu ţelurile familiei, standardele etice şi religioase astfel încât familia să ia o decizie avizată;
- să cunoască şi să ofere cel mai bun tratament al bolii pacientului. (Patricia Hoffee, 1998).

Sfatul genetic acordat pacienţilor trebuie să:

- ţină seama de standardele morale, etice şi religioase ale pacienţilor şi nu de cele ale medicului implicat;
- fie nedirecţional, astfel încât pacientul să ia cea mai bună decizie din punctul lui de vedere, susţinut de medic, familie sau de prieteni;
- ofere timp de gândire pacientului pentru a discuta cu membrii familiei, cu prietenii sau cu preoţii, sau chiar pentru a obţine o a doua opinie medicală de la un alt doctor.

Bolile genetice/ anomaliile congenitale sunt foarte diverse, se manifestă la vârste diferite şi afectează orice sistem sau organ. Responsabilităţile medicului nu se încheie o dată cu stabilirea unui diagnostic. O acţiune la fel de importantă este stabilirea unui **plan de îngrijire** a pacientului (inclusiv de educaţie) bazat pe manifestările bolii şi pe evoluţia ei (istoricul natural), pentru prevenirea unor complicaţii şi stabilirea unor acţiuni în favoarea pacientului.

EXPUNERILE TERATOGENE

Chiar dacă nu sunt strict genetice, expunerile la teratogene duc la anomalii congenitale (frecvent asociate cu retard mintal), motiv pentru care vor fi tratate în cele ce urmează.

Un agent teratogen este definit ca fiind orice **substanţă chimică**, **microorganism** sau **agent fizic** la care este expus un embrion sau un făt şi care produce o anomalie permanentă în structurile sau funcţiile embrionare, retard al creşterii sau deces.

Deoarece agenţii teratogeni din mediu sau bolile mamei pot cauza anomalii în morfogeneza embrionară şi fetală, ei trebuie întotdeauna luaţi în discuţie în cazul apariţiei unui sindrom plurimalformativ.

Spectrul anomaliilor determinate de agenţii teratogeni continuă să fie înnoit. Studii recente au inclus, pe lângă anomaliile congenitale şi avorturile spontane precoce determinate de teratogeni, disfuncţii metabolice (diabetul zaharat în sindromul rubeolă fetal), disfuncţii cognitive (scăderea QI în cazul fătului născut din mamă cu hipotiroidie), alterarea comportamentului social (bărbaţii expuşi la dietilstilbestrol) etc.

Sindroame plurimalformative datorate agenţilor chimici

US Food and Drug Administration (FDA), agenţie guvernamentală din SUA, a clasificat efectele teratogene ale **medicamentelor** într-un sistem larg utilizat. Acesta foloseşte 5 litere: A, B, C, D, X.

Tabelul 5: Clasificarea efectelor teratogene ale medicamentelor (M. Meadows, 2001)

Tip	Descriere
A	studii controlate pe femei însărcinate nu au arătat o creştere a riscului apariţiei anomaliilor congenitale la făt.
B	Studii pe animale nu au demonstrat afectarea fătului, totuşi nu există observaţii bine controlate la femei însărcinate sau studii pe animale au demonstrat efecte adverse, dar observaţiile adecvate şi bine controlate făcute la femei însărcinate nu au evidenţiat vreun risc de anomalii congenitale la feţi
C	Studii pe animale au demonstrate apariţia de anomalii, dar nu există studii efectuate la om sau nu există nici un studiu efectuat pe animale şi nici studii adecvate făcute la femeile gravide
D	Studii bine controlate sau observaţii făcute la femeile gravide au demonstrate existenţa unui risc la făt. Totuşi beneficiul terapiei trebuie bine cântărit având în vedere riscul potenţial existent.
X	Studii bine controlate sau observaţii făcute la femeile gravide sau pe animale au demonstrate un efect teratogen cert. Utilizarea produsului este contraindicată la femeile însărcinate.

Cele mai multe medicamente teratogene sunt introduce în categoriile D sau X.

Să nu uităm faptul că nu numai medicaţia utilizată în tratamentul unor boli, ci şi bolile în sine pot determina apariţia de sindroame plurimalformative la copii.

În tabelul de mai jos sunt sunt enumerate câteva substanţe teratogene la om şi efectul lor asupra fătului:

Tabel 6: Medicamente şi substanţe chimice raportate ca având un efect teratogen (Stevenson - 2006, Jones – 1997, Gorlin - 2004)

Medicament/ substanţa chimică	Utilizare	Efecte asupra fătului
Acid valproic	Anticonvulsivant	Dismorfie cranio-facială (îngustare bitempo-rală, frunte înaltă, sutură metopică proemi-nentă, epicantus, nas mic, filtru lung/plat, microstomie, micrognatie), retard dezvoltare
Acid retinoic şi derivaţi (vitamina A > 25.000 UI /zi, izotretinoin,etretinat)	Antiacneic, antipsoriatic	Dismorfie cranio-facială (îngustare diametru bifrontal, anoţie/ microtie, pareză de nerv facial), malformaţii cerebrale, anomalii ale timusului
Alcool	Drog	Sindrom alcoolism fetal (retard al creşterii şi dezvoltării prenatale, microcefalie, fante palpebrale scurte, filtru lung, defecte cardiace şi renale, retard mintal, hiperactivitate)
Amfetamina	Stimulent al SNC	Defecte cardiace, exencefalie, atrezie biliară
Carbamazepina	Anticonvulsivant	Dismorfie facială (nas scurt, filtru lung, despicătură labială), unghii displazice, defect cardiac, retard creştere intrauterină, microcefalie
Clomifenul	Stimulent ovulaţie	Sindrom Down, defecte de tub neural
Diazepam	Anxiolitic, hipnotic	Despicătură labio- maxilo- palatină (DLMP)
Dietilamina acidului lisergic (LSD)	Drog	Defecte renale, membre, coloană vertebrală şi SNC
Difenilhidantoina	Anticonvulsivant	DLMP, microcefalie, dismorfie cranio-facială, hipoplazia unghiilor
Inhibitori enzimă conversie angiotensina	Antihipertensiv	Hipoplazia craniului, disgenezia tubilor renali
Litiu	Antidepresiv	Defecte cardiace (atrezie tricuspidă), hipotonie, dificultate în supt
Marijuana	Drog	Defecte ale membrelor
Metimazolul	Agent psihotrop	Aplasia cutis, atrezie choanală, absenţa mameloanelor
Metotrexat, aminopterina	Antagonişti ai acidului folic (citostatice)	Defecte craniofaciale (hidrocefalie, suturi craniene largi, craniostenoză, defecte de tub neural, dismorfie facială cu hipertelorism, nas mare, micrognatism, DP, ochi proeminenţi, creste supraorbitare şterse, urechi malformate
Salicilaţi	Anti-inflamatori	Defecte cardiace, ale membrelor, DLMP
Săruri organice ale mercurului	Fungicid	Microcefalie, retard mintal, anomalii neuro-logice (ataxie, pareze n. cranieni, hiperreflexie)
Sulfonilureea	Sulfamidă antidiabetică	Defecte cardiace, ale membrelor, hernie diafragmatică
Talidomida	Lepră	Defecte ale membrelor (focomelie, amelie, aplazie osoasă, polidactilie preaxială)
Trimetadiona, parametadiona	Anticonvulsivante	Deficit dezvoltare pre/ postnatală, dismorfie craniană cu sprâncene în V ± sinofris, DP, rădăcina nasului lată, urechi rotate anterior
Warfarina	Antitrombotic, anticoagulant, antagonist vit. K	Anomalii SNC, atrofie optică, hipoplazie nazală, nas mic cu rădăcina foarte deprimată, anomalii scheletice

Droguri neprescrise

In afară de consumul de alcool şi de fumat femeia gravidă îşi poate administra o automedicaţie nesupravegheată de către medic, existând o serie de medicamente aflate la îndemâna populaţiei largi, medicamente utilizate în tratamentul unor boli precum virozele, cefaleea, tulburările gastro-intestinale uşoare. Acestea pot fi de asemenea incriminate ca agenţi teratogeni.

Alcoolul etilic

Consumul de alcool a fost recunoscut ca fiind teratogen în 1968, primele descrieri clinice fiind publicate de abia în 1973 de către Jones et al.

Efectul asupra embrionului este legat de doză şi se consideră că nu există o perioadă sigură de consum. Frecvenţa sindromului este estimată la 2/1.000 de nou-născuţi.

Bazele patogenice ale embriopatiei alcoolice par să fie legate de polimorfismul genetic al alcool-dehidrogenazei, enzimă ce converteşte alcoolul în acetaldehidă, şi al acetaldehid-dehidrogenazei, enzimă ce converteşte acetaldehida în acetat. Tehnic, embriopatia alcoolică poate fi considerată o embriopatie acetaldehidică. Kotah şi Sulik (1992) observă, la expunerea prenatală la etanol a embrionilor de şoareci, o apoptoză exagerată, în ziua a 8-a de viaţă embrionară, a populaţiei celulare din regiunea anterioară a plăcii neurale.

Expunerea prenatală poate duce la o gamă largă de efecte nedorite, de la copii aparent fără manifestări clinice, până la cei cu **sindrom alcool fetal** (**SAF**) - născuţi adesea din mame cu etilism cronic.

Clasificare

Embriopatia alcoolică FASD (fetal alcohol spectrum disorder) este un spectru larg, care cuprinde:

- SAF= sindrom alcool fetal;
- P-SAF = sindrom alcool fetal parţial;
- ARND = tulburări de neurodezvoltare legate de alcool

Tabel 7: Criterii de diagnostic pentru Sindromul alcoolismului fetal

Criteriu	SAF	p-SAF	ARND
Afectarea creşterii	da	nu	nu
Dismorfie facială 1. fante scurte 2. filtru sters 3. buza superioara subtire	1. fante < perc 10 2. scor 4-5 3. scor 4-5	Doar 2 prezente	Nici una
Afectarea creierului	Minim 3 domenii ale SNC afectate*	Minim 3 domenii ale SNC afectate*	Minim 3 domenii ale SNC afectate*
Expunere prenatala la alcool	Confirmata sau neconfirmata ☑	Confirmata ☑	Confirmata ☑
* Domenii cheie ce atesta afectarea SNC: Semne neurologice fine sau grosiere Anomalii structurale cerebrale (inclusiv microcefalia) Deficit cognitiv Deficit de comunicare Deficit al achiziţiilor academice Afectarea memoriei Deficit în executare sau în abstractizare Deficit în adaptare Deficit de atenţie			

SAF se caracterizează clinic prin (vezi Tabel 7):

- întârzieri în creşterea pre şi postnatală (G şi T < -2 DS);
- disfuncţii SNC (retard mintal moderat, hiperactivitate, deficit de atenţie, microcefalie);
- dismorfie cranio-facială (epicantus, fante palpebrale scurte, ptoză palpebrală, strabism, nas scurt cu narine antevertate, hipoplazia etajului mijlociu al feţei, mandibulă mică, vermillionul buzei superioare subţire, filtru lung, fără reliefuri, erupţie dentară întârziată, urechi displazice ce seamănă cu"şina de cale ferată");
- AC majore: DP în 15% din cazuri, malformaţii congenitale de cord (DSV, DSA), anomalii ale dermatoglifelor (pliuri de flexie palmare în „crosă de hochei") etc.

Studiile epidemiologice au arătat că alcoolul este cea mai frecventă cauză de retard mintal. Problema este ... fi cu uşurinţă evitate. Se rec ... i bună măsură de siguranţă fi



Figura 19: Scor clinic pentru filtru şi buza superioară

Sindroame plurimalformaţive datorate agenţilor infecţioşi

Agenţii infecţioşi care pot determina apariţia la făt a unor sindroame plurimalformaţive specifice sunt recunoscuţi de mulţi ani şi includ diferite categorii de ***virusuri, bacterii şi paraziţi.***

Tabel 8: Agenţi infecţioşi cu efect teratogen (Stevenson,2006; Jones, 1997, Gorlin, 2004)

Agentul infecţios	**Tabloul clinic**
Virusuri	
Virus rubeolic	anomalii oculare (cataractă, retinopatie pigmentară, microftalmie, glaucom), cardio-vasculare (PCA, stenoza arterei pulmonare, DSV, DSA, tetralogie Fallot), surditate, retard mental
Citomegalovirus	anomalii SNC (microcefalie, calcificări periventriculare), retard mintal, spasticitate, hipotonie, convulsii, surditate neuro-senzorială, anomalii oculare (corioretinită, atrofie optică, micro-ftalmie, cataractă, necroză retiniană, malformaţii şi calcificări ale camerei anterioare), anomalii digestive (atrezie biliară şi esofagiană, megacolon, omfalocel, DP)
Virus Herpex simplex	anomalii oculare, microcefalie, PCA, falange distale hipoplazice, retard mintal şi al creşterii
Virus varicelo-zoster	cicatrici cutanate, hipoplazie membre, retard mintal, convulsii
TORCH (toxoplasma, rubeolă, CMV, herpes simplex tip 1 şi 2)	microcefalie, fontanele largi, hidrocefalie, corioretinită, cataractă, microftalmie, anomalii congenitale cardiace, hepatosplenomegalie
Bacterii	
Treponema pallidum	Lipsă dezvoltare maxilar, nas în şa, manifestări neurologice (retard mintal,

Agentul infecţios	Tabloul clinic
	hidrocefalie, convulsii, paralizii nervi cranieni, atrofie optică), dinţi Hutchinson, surditate, complicaţii oculare, microcefalie
Paraziţi	
Toxoplasma gondii	afectare oculară (corioreinită, microftalmie, glaucom, cataractă), afectare SNC (microcefalie, hidrocefalie, calcificări intra-craniene, retard mental, convulsii, surditate)

Printre **virusurile** care pot afecta fătul se numără: virusul rubeolic, virusul citomegalic, virusul simplex,virusul Varicella-Zoster, virusul HIV.

Agenţii **bacterieni** ce pot infecta fătul sunt foarte numeroşi. ***Treponema* şi *Mycoplasma*** sunt cunoscute ca având potenţial teratogen. Totuşi, infecţiile bacteriene pot produce anomalii congenitale indiferent de agentul patogen, fie prin creşterea temperaturii, fie prin infectarea lichidului amniotic.

Deşi mulţi **paraziţi** pot trece bariera placentară şi infecta fătul, doar toxoplasmoza produce AC şi mai rar malaria afectează SNC.

Simptomele sindromului TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*ther infections, *r*ubella, *c*ytomegalovirus CMV, şi *h*erpes simplex virus HSV) includ:

- talie mică la naştere (sub percentilul 10) comparativ cu vârsta gestaţională;
- hepato-spleno-megalie;
- trombocitopenie;
- erupţie cutanată tipică (roşiatică sau brună, datorată fragilităţii capilarelor cutanate ale nou-născutului);
- implicarea SNC (encefalită, depozite de calciu în ţesutul cerebral, convulsii, surditate de cauză centrală, retard al dezvoltării psiho-motorii);
- anomalii congenitale cardiace;
- cataractă;
- icter (datorită afectării hepatice).

În plus, fiecare infecţie TORCH are propriile sale simptome datorate agentului cauzal infecţios.

Sindroame plurimalformaţive datorate bolilor materne

Pe primul loc între afecţiunile metabolice ale mamei se situează **diabetul zaharat** asociat atât cu decesul prenatal, cât şi cu un risc de apariţie a anomaliilor congenitale de trei ori mai mare ca în populaţia generală, la copiii născuţi din mame cu DZ insulino-dependent.

Deşi spectrul anomaliilor este destul de larg, anomaliile congenitale mai frecvent întâlnite în **fetopatia diabetică** sunt: macrosomia fetală, displazia caudală (1%-2% din cazuri), malformaţii cardiace (transpoziţia marilor vase), malformaţii renale, despicătură labială, despicătură palatină, defecte ale tubului neural (3%). De asemenea, holoproz-encefalia apare mai frecvent la copiii mamelor diabetice.

Fenilcetonuria maternă, mai ales cea netratată corespunzător, expune fătul la nivele crescute de fenilalanină, acid fenil piruvic şi alţi metaboliţi toxici, ceea ce are drept consecinţă, în 96% din cazuri, retardul mental şi în 25% din cazuri AC de tipul malformaţii cardiace, anomalii vertebrale, strabism.

Tabel 9: Afecţiunea maternă şi anomaliile congenitale determinate (după STDs în Women and Infants. Centers for Disease Control and Prevention, 2000)

Afecţiune maternă	Posibile complicaţii fetale	Incidenţa	Strategii de prevenţie
Diabet zaharat	sindrom de regresie caudală, DTN, defecte cardiace, microcefalie, hidronefroză, defecte renale/ ureterale, atrezie duoden/ anorectală	AC majore 5-9% din copii născuţi din mame cu DZ slab controlat	Menţinerea unei glicemii normale înainte de concepţie şi pe tot parcursul sarcinii
Lupus eritematos sistemic	Bloc de ram congenital, deces făt, leziuni cutanate, anomalii serologice	3 % dintre copiii născuţi din mame afectate prezintă complicaţii	Monitorizare serologică a mamei Ecografii fetale seriate Ajustarea medicaţiei cortizonice la mamă
Fenil-cetonuria	Retard mintal, micro-cefalie, anomalii congenitale cardiace	Femeile cu PKU cu dietă fără restricţii au risc de copii cu: RM 92% microcefalie 73% defect cord- 12% PKU – 1/120	Restricţie nutriţională/medicaţie la femeile afectate, înainte de concepţie şi pe tot parcursul sarcinii

Sindroame plurimalformaţive datorate factorilor fizici

Numeroase studii incriminează **creşterea temperaturii organismului matern** peste **38,9°C** între săptămânile 4-16 de gestaţie, fie ca urmare a unor **afecţiuni însoţite de febră**, fie ca urmare a unei expuneri prelungite la temperaturi crescute ale mediului în băi sau saune, ca un posibil factor teratogen.

Studiile pe animale au arătat că hipertermia determină anencefalie, holoproz-encefalie, microcefalie, despicătură labială şi/sau palatină, artrogripoză. Se pare că factorul major prin care acţionează hipertermia este moartea celulară, cele mai susceptibile celule fiind cele ce se divid activ în momentul acţiunii factorului nociv. Warkany (1986) raportează anomalii ale SNC, retard mintal, convulsii, hipotonie, microftalmie şi hipoplazia etajului mijlociu al feţei la feţii expuşi între săptămânile 4-6 de viaţă intrauterină. Expunerea între săptămânile 7-16 determină artrogripoză prin afectarea funcţională a SNC al fătului. Expunerea în zilele 21-28 de sarcină conduce la apariţia defectelor de tub neural (anencefalie, mielomeningocel, encefalocel occipital).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cassidy S, Allanson J – *Management of Genetic Syndromes*, 3rd Ed, Wiley Blackwell, 2010;
2. Firth H, Hurst J – *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*, Oxford University Press, 2005, p 37-424, 489-564;
3. Gorlin R, Cohen M, Hennekam R – *Syndromes of the Head and Neck*, 4th Ed, Oxford University Press, 2004;
4. Hoffee P – Medical Molecular Genetics, Fence Creek Publishing, 1998;193-314;
5. Jones KL – *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformaţion*, 6th Ed, Elsevier Saunders, 1997;
6. Nussbaum R, McInnes R, Willard H – *Thompson & Thompson Genetics în Medicine*, 7th Ed, Saunders Elsevier, 2007, p 59-175;
7. Stevenson R, Hall R – *Human Malformaţions and Related Anomalies*, 2nd Ed, Oxford University Press, 2006, p 3-71;
8. Wilson G – *Clinical Genetics – a Short Course*, Wiley Liss, 2009, 23-59, 123-186.

IV. FOAIA DE OBSERVAŢIE ÎN PEDIATRIE

ALINA-COSTINA LUCA

Foaia de observaţie în pediatrie prezintă câteva particularităţi

I. Anamneza

1. Datele personale:

- numele (iniţialele)
- sexul - afecţiuni cu specificitate de sex
- predispoziţia sexuală
- fără legătură cu sexul
- vârsta
- domiciliul – zona endemică
- profesiunea

2. Data şi modalitatea internării

- urgenţă – cu salvarea
- transfer

3. Motivele internării

- simptome (subiective, obiective, generale) precizând: localizare, intensitate, iradiere, caracteristici; în ordinea importanţei: - principale – majore
  - secundare – asocieri

4. Istoricul bolii actuale:

a) debutul

- fixarea datei debutului aparent şi real (boli acute/cronice);
- modalitatea debutului spontan sau provocat: brusc, lent, insidios cu simptome funcţionale, fizice, generale;
- condiţiile, împrejurările, circumstanţele instalării simptomelor; cauza aparentă de provocare a bolii;
- cronologia apariţiei şi succesiunii simp-tomelor;
- localizarea simptomelor.

b) evoluţia simptomelor:

- remisiune;
- agravare;
- apariţia de simptome noi.

c) comportamentul până la internare:

- cât timp a dus boala pe picioare;
- cât timp a stat la pat;
- dacă a consultat medicul
  - diagnostic, analize;
  - tratamente: medicale (ce medicament şi în ce doză), chirurgical, fizioterapie, ortopedie;
- bilete de externare.
- regim igieno-dietetic şi cât timp;
- dacă simptomele au fost influenţate, în ce măsură;
- ce l-a determinat să se reinterneze.

d) evoluţia bolii în spital:

- tratament*;
- evoluţia simptomelor*.

*date de la bolnav şi de la comisie

5. Antecedente

● **Antecedente personale:**

A – Prenatale:

- din a câta sarcină provine;
- data luării în evidenţă;
- evoluţia sarcinii;
- vaccinări;
- vitamina D.
- factorii cu răsunet asupra embrionului sau a fătului:

• infecţiile prenatale ca toxoplasmoză, rubeolă, sifilis sau alte infecţii materne: embriopatia rubeolică apare astfel în aproape toate cazurile când mama a suferit *rubeolă* în primele două luni de sarcină, din luna a treia drecvenţa acestei embriopatii scazând la 30-50%; în alte cazuri ca în embriopatia toxoplasmozică, afecţiunea inaparentă la mamă, dă importante modificări ale sistemului nervos al fătului, prin prezenţa parazitului. În sisfilisul congenital infectarea fătului se face în ultimele luni de sarcină.

• anoxie prenatală prin intoxicaţia cu oxid de carbon, asfixie, anemie, hipotensiune arterială marcată a mamei;

• alte intoxicaţii exogene (alcool, nicotină, toxice chimice);
• iradieri Rőntgen ale mamei, mai ales în cazul iradierilor pelvine;
• incompatibilitatea de grup sanguin sau Rh cu apariţia de icter nuclear;
• tulburări metabolice a mamei ca: diabet zaharat.

B – Intranatale

- luna de gestaţie la naştere;
- naşterea: dacă travaliul a fost indus medicamentos; unde, felul, prezentaţia;
- starea copilului la naştere
  - Apgar, ţipăt, culoare, reanimare;
  - greutate, lungime, perimetre (cranian etc.)
  - malformaţii congenitale diagnosticate la naştere.

Apgar:

- frecvenţa bătăilor inimii
- efortul respirator
- tonus muscular
- culoarea tegumentelor
- excitabilitate reflexă

C – Postnatale

- momentul când a fost dat la sân;
- crize fiziologice (icter – date asupra intensităţii, durată; scădere – cifra scăderii, în a câta zi a recâştigat; descuamare; genitală – manifestări);
- data căderii cordonului ombilical;
- vaccinare BCG (cicatrice) şi administrare vitamina D_2;
- îmbolnăviri în perioada neonatală (convulsii, infecţii, tulburări digestive etc.)

D – Alimentaţia

- naturală: cât timp, număr de mese/zi, incidente;
- artificială: concentraţii (în evoluţie), felul preparatului, în ce s-a făcut diluţia, zahararea laptelui, concetraţia/masă şi număr de mese;
- mixtă: de ce s-a instituit, preparatul, concentraţia, cantitatea pe masă şi număr de mese, cât timp;

- diversificarea: când a început diversificarea introducerii noilor alimente şi cantităţile; cum le-a suportat (bine, refuz, vărsături, diaree);
- când a fost ablactat;
- alimentaţia de ablactaţie;
- alimentaţia în prezent;
- apetitul, preferinţă sau aversiunea pentru unele alimente;
- manifestări de intoleranţăsau de alergie alimentară;
- suplimente de intoleranţă sau de alergie alimentară.

E – creşterea şi dezvoltarea

- date cifirice (dacă e posibil) ale creşterii în greutate (eventual şi în lungime), cel puţin pentru primii doi ani; la cei mai mari, creşterea ponderală şi staturală în ultimul an; perioada în care creşterea ponderală sau astaturală au stagnat sau a depăşit valorile medii;
- dezvoltarea psihomotorie: - pentru sugar: la câte luni a ţinut capul; a stat bine în şezut; s-a ridicat în picioare; a mers sprijinit, nesprijinit, liber; la câte luni a spus primele cuvinte semnificative (a vorbit).
- dentiţie: data erupţiei, succesiune, numărul dinţilor (la 1 an, la doi ani jumătate, la trei ani), când au apărut dinţii permanenţi, carii dentare;
- controlul sficterului anal;
- continenţa urinară diurnă şi nocturnă;
- şcolarizare;
- pubertate: menarhă, ciclu, durată, flux;
- personalitatea copilului, sociabilitate, preocupări;
- regim de viaţă, sport;
- deprinderi patologice: suge degetul, onanie.

F - Imunizări

- vaccinări: BCG, AV, AP, DTP, AR (vârsta, data)

G – Testări biologice: tuberculină ş.a.

a) patologice:

- malformaţice;
- boli infecţioase: rujeolă, rubeolă, tifos, hepatiă epidemică, tbc, lues;
- boli pulmonare: pneumonie, bronşită cronică;
- boli cardio-vasculare: HTA, cardiomiopatie ischemică, tulburări de ritm;
- boli digestive + glande anexe;
- boli renale;
- boli genitale;
- boli neuro-psihice;
- boli endocrine;
- intoxicaţii, alergii, boli profesionale;
- traumatisme;
- internări → tratamete medicale şi chirurgicale pentru alte afecţiuni;
- consum de alcool, tabagism.

b) condiţii de viaţă şi muncă: locuinţa, alimentaţia, locul de muncă.

● **Antecedente heredo-colaterale** (părinţi, copii, fraţi şi surori)

- boli transmisibile (genetic, familial): cancer, guşă, sânge (hemofilie, sferocitoza), DZ, tare psihice;
- boli cronice: - tbc, sifilis, boli cardio-vasculare

Starea prezentă

Examenul general

1. Curbura temperaturii, pulsul, greutatea

2. Aspectul general

- statura: longilin, mediu, brevelin;
- tipul constuţional: atletic, normostenic, picnic, aste-nic;
- atitudinea şi poziţii particulare:
  - în ortostatism - pt. afecţiuni ale membrelor şi coloanei vertebrale;
  - în decubit lateral şi dorsal (fix, în cocoş de puşcă, opistotonus, pleurostotonus).

3. Faciesul:

- ulceros (veneţian) + emaciat = cancer, tbc;
- speriat + exoftalmic = boala Basedov;
- vultuos (boli infecţioase acite) + paloare = cancer;
- suferind peritoneal; ovarian;
- adenoidian;
- lunar = mixedem („lună plină”)
- acromegalic.

4. Starea de conştiinţă: normală, orientat temporo-spaţial; somnolent; stupoare; agitaţie; delir; comă.

5. Aspectul tegumentelor:

- culoare: - palide; congestionate; cianotice; icterice;
  - hiperpigmentate.
- edeme vizibile: - renal; de stază venoasă locală sau generală; caşectic; anafilactic;
- cicatrici;
- erupţii;
- peteşii.

<u>6. Tesut celular subcutanat</u> (pliu cutanat toracic, pliu cutanat obdominal, turgor)

<u>7. Sistem limfoganglionar</u> – se face prin mobilizarea tegumentelor pe planurile subiacente imprimand mişcări de rotatie; se apreciaza:

- Localizarea
- Marimea
- Consistenta
- Mobilitatea ganglionilor fata de planurile adiacente
- Sensibilitatea şi modificare tegumentelor supraiacente

<u>9. Sistemul osteoarticular:</u>

- prin inspectie – se observa mişcările active ale copilului
- prin palpare în special a oaselor lungi şi prin mişcări pasive; se va nota aspectul, sensibilitatea, mobilitatea, mişcările active şi pasive ale articulatiilor precum şi aspectul tegumentelor supraiacente

<u>10. Sistem muscula ligamentar</u> – se face apreciind

- Troficitatea
- Tonusul muscular

Examenul pe segmente – se face cu bolnavul în poziţie şezândă, dezbrăcat de cămaşă

1. Examenul capului şi gâtului

a) capul - craniul: - aspectul general;
- reg. frontală - glabela, arcade orbitale;
- reg. parietală;
- reg. temporală – arcada zigomatică;
- reg. mastoidiană;
- pavilionul urechii;

Se va căuta punctele dureroase sinusale, otice, frontale, maxilare, mastoidiene, tragus.

- faciesul - aspectul regiunii nazale, orbitare, geniene, maseterine, labiale, cavităţii bucale; se vor urmări: - conjunctivele, reflexul fotomotor, semnul Chwosteck, palparea submaxilarelor, ex. cavităţii bucale (dentiţie, bolta palatină, limbă, orificiul canal Stenon, amigdale, faringe);

b) gâtul - aspecte – carotide, jugulare, ggl. latero-cervicali, retroauriculari, occipitali
- reg. - suprohioidiană;
- subhioidiană;
- supraclavuculară;

2. Examennul toracelui

3. Examenul abdomenului

4. Examenul membrelor superioare

- inspecţie comparativă în extensie în ax;
- mişcări active - flexori, prosupinatori, abducţie la zenit
- palapare - mase musculare;
- ggl. epitrohroleeni, axilari;
- reflexul bicipital - stiloradial;

5.Examenul membrelor inferioare

- bolnavul este acoperit pe abdomen şi torace:
- subiectiv: şchiopătare, claudicaţie;
- obiectiv: - inspecţia: atitudinea în ax; tegumente, unghii, pilozitate;
- palpare - ggl. inghinali; edeme; sistem venos; puls arterial (femural, popliteu, pedios şi tibial posterior);
- mişcari - active şi pasive (flexie picior, gambă, coapsă);
- şoc rotulian
- mişcare de lateralitate şi sertar al genun-chiului;
- reflexe: rotulian, achilian, cutanat plantar;
- semnele Bonnet-Lasséque-brudzinschi

Bolnavul este anunţat că examenul s-a terminat şi se poate îmbrăca.

I. Examennul aparatului respirator

- inspecţia feţei posterioare a toracelui şi a regiunii dorso-lombare apreciind:
- tegumentul;
- coloana vertebrală (scolioză, scifoză, mobilitatea capului pe torace, percutarea vertebrelor;
- contractura masei musculare lombare;
- articulaţiile sacro-iliace;
- fesele.
- examenul aparatului respirator:
- subiectiv (tuse, expectoraţie, dureri toracice, hemoptizie)
- obiectiv - inpecţie: aspectul toracelui;
- palpare: vibraţii vocale
- percuţie: sonoritate temporală;
- ascultaţia: murmur vezicular, frecătură pleurală.

Se culcă bolnavul pe spate, cu toracele şi abdomenul descoperit şi se examinează:

II. Examenul aparatului cardiovascular

- **subiectiv** - dispnee, dureri precordiale, crize de sufocare;
- **obiectiv** - inspecţie - socul apexian;
- palpare - vârful cordului, aorta;
- percuţia – determinarea matităţii cardiace;
- ascultaţia – zgomotele cardiace

- suflurile sistolic, diastolic, sistolo-diastolic (focarul de ascultatie, tonalitatea, propagarea, cronologiaa şi modificarile suflurilor în funcţie de timpii respiratori, manevra Valsalva sau testele farmacodinamice); vârf ▸bază;

- determinarea frecventei cardiace, tensiunii arteriale şi pulsului periferic

III. Examenul aparatului digestiv:

- subiectiv:
  - apetit, greţuri, vărsături;
  - dureri: pe nemâncate şi postprandiale;
  - pirozis;
  - flatulenţa matinală;
  - tranzit şi aspectul scaunului;
- obiectiv:
  - inspecţie;
  - palpare (cadran colic, epigastru, hipogastru; refelexe cutanate, puncte dureroase, marginea inferioară a ficatului şi a splinei);
  - percuţie: matitate deplasabilă pe flancuri; - linia superioară a matităţii hepatice şi splenice
  - orificii herniare în ortostatism.

IV. Examenul aparatului uro-genital:

- subiectiv: tulburărri ale diurezei (poliurie, oligurie, anurie, nicturie) tulburarii în emisia urinii (polakiurie, disurie, mictiune dureroasa, mictiune imperioasa, retentie de urina, incontinenta de urina);

- dureri (colica nefretica, cistalgia, durerea pelviperineală

- obiectiv: -inspectia are în vedere regiunea lombara, obdomenul (flancurile şi regiunea hipogastrica – bombari în regiunea lombara sugereaza flegmon perinefritic, tumora renala; bombarea regiunii hipogastrice sugereaza glob vezical)

- palparea lojelor renale bimanual; a punctelor costo-musculare şi ureterale, manevra Giordano (+/-) (marirea de volum a rinichilor în HN, tumori renale, rinici polichistic, flegmon perinefritic; ptoza renala, sensibilitate şi suprafata şi consistenta rinichiului);

- Cercetarea punctele dureroase: puncte dureroase anterioare (Ureteral superior, Ureteral mijlociu, Ureteral inferior) puncte durreroase posterioare (costovertebral, costomuscular);

- Percutia (semn Giordano +/-)

- Ascultatia: releva prezenta unui suflu sistolic în stenoza arterei renalem, semn important pentru diagnosticul de HTA renovasculara

- inspecţia organelor genitale – la baieti pot fi intalnite ectopii testiculare, hidrocel, hermafroditism, hipospadias, epispadias, fimoza;

- secreţie ureterală;
- tuşeu rectal ▸prostată;
- tuşeu vaginal;

V. Examenul SNC şi a organelor de simt

- Orientarea temporo spaţială
- Motilitatea
- Sensibilitatea (tactila şi dureroasa)
- Semnele meningeene:
  - redoarea cefei
  - Brudzinski I (al cefei);
  - Brudzinski II (controlateral);
  - semnul lui Kernig.
- Excitabilitatea neuro musculară:

- semnul Chwostek
- semnul Weiss
- semnul Lust
- semnul Trousseau (semnul garoului)

Examenul reflexelor

1. Reflexe arhaice primare: sunt caracteristice n.n. şi persista pana la 5-6 luni

- reflexul punctelor cardinale (la atingerea tegumentelor peribucale cu indexul copilul isi deviaza capul schitand reflexul de supt)

- reflexul Moro (se aplica o excitatie brusca – se trage brusc scutecul de sub copil, acesta va avea o miscare rapida de extensie şi abductie a membrelor superioare cu revenire lenta în flexie şi adductie)

- reflexul optic-tonic al cefei (se apropie brusc o lumina de ochii copilului, acesta va da capul pe spate cu contractura muşchilor cefei)

- reflexul pozitiei statice (se tine sugarul în pozitie verticala la marginea unei mese, fata dorsala a piciorului se atinge uşor de marginea mesei, sugarul va ridica piciorul)

- reflexul automat de mers (sugarul este asezat cu plantele pe masa; se imprima o miscare de cadere în fata şi sugarul va pasi avand tendinta de a-si redresa pozitia corpului)

-reflexul ascensorului (se imprima sugarului o miscare brusca de cadere, sugarul va departa bratele de trunchi cu degetele în evantai ca aripile unei pasari)

- reflexul de apucare sau agatare

2. Reflexe comune cu ale adultului:

- reflexele osteotendinoase
- Reflex rotulian
- Reflex ahilian
- Reflex tricipital
- Reflex bicipital
- Reflex stilo-radial
- Reflexe cutanate
- Reflex cutanat plantar
- Reflexe cutanate abdominale (sperior, mijlociu, inferior)
- Reflex cremasterian
- Reflexe pupilare

Examenul dezvoltarii psihomotorii:

- La 2 luni începe activitatea de coordonare a creierului şi scoarţa cerebrală permite formarea reflexelor conditionate (ridica capul, urmareste un obiect în miscare);
- La 3 luni tine capul daca este sprijinit de umeri, culcat pe abdomen ridica capul şi trunchiul sprijinindu-se pe braţe, apare complexul de înviorare în prezenta persoanei cunoscute
- La 4 luni tine bine capul, stă în şezut, apucă obiectele cu mişcări nesigure
- La 5 luni apare coordonare mişcărilor – apuca jucaria cu mişcări sigure
- La 6 luni sta în şezut sprijinit, se spijina pe picioare pt scurt timp sustinut din axile, se spijina pe coate şi maini, întinde mainile să apuce obiecte, se intoarce de pe spate pe abdomen şi invers
- La 7 luni stă singur la marginea patului, merge în 4 labe
- La 8 luni se ridica la marginea patului, pronunta silabe simple
- La 9 luni face primii paşi în jurul patului
- La 10 luni merge sprijinit uşor, pronunta cuvinte bisilabice

- La 1 an păşeşte singur, bea din căniţă, executa mişcări simple la cererea adultului, recunoaşte obiecte

II. Cererea datelor de la comisie

a) Indiferent de boală:

- greutate;
- curbura termincă;
- puls;
- TA;
- diureza;
- nr. de scaune;
- la nevoie date despre urină, vărsătură, scaun, spută.

b) Date asupra evoluţiei şi tratamentului în cursul spitalizării:

- complicaţii survenite;
- intervenţii chirurgicale;
- tratamente deosebite: antibiotic, corticoyonic, digitală.

c) Explorări şi analize de laborator curente:

- hemoleucograma;
- VSH;
- glicemie;
- uree;
- TS;
- TC;
- reacţie B.W.;
- grup sanguin;
- sumar urină;
- ex. genital.;
- Rg. Toraco-pulmonară

d) Explorări pentru diagnosticul pozitiv:

- vizând boala în cauză de origine **LOGICĂ**;
- analize pentru diagnosticul complicaţiilor;
- analize pentru diagnosticul bolilor asociate;

e) Analize pentru diagnosticul diferenţial

III. Prezentarea unui caz clinic

1. Am avut de examinat bolnavul .... care s-a internat la data de .... pentru: motivele internării.

2. Condiţii de viaţă şi muncă

3. Antecedente heredo-colaterale:

- afecţiuni congenitale;
- infecţii: TBC, lues, altele;
- afecţiuni neoplazice.

4. Antecedente personale:

a) fiziologice**:** - născut la termen;
- dezvoltare;
- menstruaţie.

b) patologice**:** - afecţiuni congenitale;
- infecţii: TBC, lues, boli venerice, diverse;
- traumatisme;
- afecţiuni neoplazice;
- afecţiuni medicale.

5. Istoricul bolii.

6. Starea prezentă:

- tip constituţional;
- ex. general (febră, greutate, ex. pe aparate);
- ex. local (TR, TV).

7. Investigaţii paraclinice

8. pe baza datelor de anamneză, clinice, de laborator, radio-logie, **cred că este vorba de:**

● dg. prezumtiv: pozitiv;

● dg. este: - sugerat de: ....
- susţinut de: ....
- impus de: ....

Am îndepărtat (sau nu intră în discuţie) .... se enumerează afecţiunile mai îndepărtate pentru dg. diferenţial.

În schimb intră în discuţie următoarle afecţiuni: ....

9. Dg. diferenţial:

● de semne (icter .....);

● de sdr. (HD, splenomegalie);

● de maladie: se va raporta la organul lezat la cele vecine;

● va avea în vedere afecţiuni: - congenitale; traumatice; inflamatorii: acute şi cronice; tumorale: benigne şi maligne;

● va fi în raport cu: - sediul topografic;
- aspectul clinic.

● poate fi eminamente radiologic (afecţiuni osoase).

10. Dg. de formă clinică (varietate anatomo-clinică):

- după sediul topografic;
- după simptome;
- după evoluţie (va preciza stadiul în care se găseşte boala acum);

În cazul neoplasmului se va arăta:

- gradul de atingere în înălţime şi lungime;
- gradul de însămânţare;
- metastaze;
- situarea în gradul respectiv.

11. Dg. etiopatogenic:

- ce cauze au produs leziunile: - vârstă, sex, condiţii geografice, teren;
- examinarea teoriilor patologice: „cred că în cazul nostru mecanismul ar fi: ....”

12. Dg. fiziopatologic (fizio-clinico-biologic):

- ce modificări s-au produs: .....;
- cum funcţionează acum organul lezat? ......

13. Diagnosticul secundar (cazuri complexe):

- maladia principală;
- maladia secundară;
- focare de infecţii;
- malnutriţie.

14. Se a enunţa din nou: dg. pozitiv complet (de fineţe), incluzând şi forma clinică, precum şi afecţiunile secundare.

15. Evoluţia spontană:

- vindecare;
- stabilizare;
- agravare.

Pentru tumorile maligne se vor preciza: invadarea locală în lungime şi lărgime;
invazia ganglionară (metastaze).

16. Complicaţii:

a) locale: - mecanice;
- toxi-metabolice;
- degenerative;
- inflamatorii.

b) generale: - afecţiuni cardio-vasculare;
- afecţiuni respiratorii;
- afecţiuni renale;
- afecţiuni nervoase;
- afecţiuni toxice.

17. Prognostic: rău / bun / rezervat.

18. Tratamente:

I. Medical: Dacă bolnavul a făcut un tratament ce nu a dat rezultate şi (nu) există indicaţie de operatorie, tratamentul medical este de fapt preoperator:

● igienic;
● medicamentos;
● biologic.

II. Fizioterapic (UV, US, radium):

- metoda + doza pentru cazuri neoperate, iar pentru cele operate se va specifica tratamentul radio-chirurgical.

III. Chirurgical

nesângerând: poate fi tratament unic sau, în caz de eşec, să se treacă la cel chirurgical.

sângerând: - are ca scop: să suprime cauza (substratul fiziopatologic), să suprime leziunea (radicalitate), să respecte funcţia.

Anatomie patologică:

I. Macroscopică: cu piesa în mână; dg. anatomopatologic.

II. Microscopică:

● se dă piesa la ex. anatomopatologic;
● e probabil să se găsească următoarele aspecte ......

Aici işi are locul clasificarea după gradul de malignitate (Ronssay).

Particularitatea cazului.

Prezentarea observaţiei bolnavului:

1. expunerea succintă a: datelor civile, motivelor internării, istoricului afecţiunii, antecedentelor.

2. enumerarea elementelor pozitive patologice din: examenul obiectiv, datele şi analizele de laborator.

3. recapitularea sintetică a cazului:

- sex, vârstă, mediu, profesiune
- antecedente patologice
- internat pentru simptomatologie de tip:
- puseu evolutiv: acut; subacut; cronic.
- datele de laborator

4. enunţarea diagnosticului pozitiv complet

5. susţinerea diagnosticului pozitiv pe datele anamnestice, clinice, radiologice, de laborator prezentând în ordine datele ce vin în sprijinul: sdr. sau bolii, etiologiei, formei clinice, stadiului evolutiv, stadiului funcţuional (dacă e cazul), complicaţiilor, bolilor asociate

6. particularitatea cazului - aspecte deosebite, etiopatogenice, clinice, de laborator

7. individualizarea cazului în funcţie de: teren, evoluţie mai deosebită, complicaţii neobişnuite, problemele de dg. ridicate, lipsa unor simptome comune, existenţa unor simptome rar întâlnite, influenţarea bolii sub tratament

8. dianostic diferenţial

- clinic - de simptom
  - de boală
- etiologic - de cauză

Dignosticul diferenţial trebuie să fie: nuanţat, argumentat pro şi contra, orientat în funcţie de stadiu şi forma clinică, se face şi pentru complicaţii şi bolile asociate.

9. enuanţarea evoluţiei naturale fără tratament cu enunţarea: incidentelor, accidentelor, complicaţiilor posibile (funcţionale, mecanice, tropice, inflamatorii, degenerative, metabolice), analiza factorilor ce ar putea determina apariţia complicaţiilor, rolul tratamentului preventiv.

10. prognosticul - imediat: vital, morfologic, funcţional
- îndepărtat - cronicizare, sechele, reducerea capacităţii de muncă

Se vor face consideraţii asupra:

- mortalităţii
- potenţialului de evoluţie spre cronicizare / sechele
- particularităţile agentului etiologic (streptococ ► rezistent la Ab)
- terenul - vârsta, starea de nutriţie, boli asociate
- existenţa unor – complicaţii, recăderi, asocieri morbide.

11. tratamentul: individualizat

-general - simptomatic - medical (regim igieno-dietetic, medicamente în ce doze şi cedurată), fizioterapie, chirurgical, ortopedic

- local - etiopatogenic
- chirurgical

12. externarea din spital

- indicaţii curativo-profilactice: regim alimentar şi igienic, control ulterior şi dispensarizare, tratamente medicamentoase, concediu medical, apreciere asupra capacităţii de muncă şi condiţiilor de rein-tegrare în muncă.

V.1. MALNUTRIȚIA

E. CIRDEI, CARMEN OLTEAN

Malnutriţia este o tulburare cronică a stării de nutriţie datorată dezechilibrului între aportul nutritiv (caloric si/sau proteic) şi necesitatile organismului pentru asigurarea cresterii şi dezvoltarii armonioase şi indeplinirea functiilor specifice (OMS). Se caracterizează printr-o greutate mică în raport cu vârsta, iar în formele cronice printr-o greutate mică în raport cu talia (abatere mai mare de 2 DS faţă de normal). Alături de deficitele majore în nutrimente apar şi carenţe în vitamine şi săruri minerale, determinând anemie carenţială, rahitism, avitaminozele.

Malnutriţia este principala cauză de morbiditate şi mortalitate în ţările în curs de dezvoltare.

O.M.S. estimează că în 2015 incidenţa malnutriţiei pe glob va scadea la 17,6% cu 113,4 milioane de copii cu vârsta sub 5 ani. Dintre aceştia, 112,8 milioane vor trăi în ţările în curs de dezvoltare (70% în Asia de sud şi 26% în Africa). în prezent, peste 30% din copiii din Africa subsahariana şi peste 50% din copiii din Asia de Sud prezintă malnutriţie proteo-calorică. Malnutriţia este direct responsabilă de decesul a 300.000 copii/an cu vârsta sub 5 ani şi indirect responsabilă pentru decesele a 50% din copii. Se constată o tendinţă de creştere a incidenţei şi în ţările dezvoltate (ex. SUA) la copiii plurispitalizaţi sau cu boli cronice.

Deprimarea imunităţii celulare produsă de malnutriţie favorizează sensibilitatea crescută la infecţii, care agravează deficitul iniţial, infecţia fiind adesea cea care produce decesul.

Jumătate din stările de malnutriţie se instalează în primele 6 luni de viaţă, suprapunându-se perioadei maxime de dezvoltare a SNC (multiplicarea neuronală - până la maxim 18 luni).

Malnutriţia produce handicapuri psihice permanente, adesea ireversibile.

Terminologie

Nutriţioniştii includ în termenul de malnutriţie şi stările de obezitate, nu numai subnutriţia.

Pediatrii prin termenul de malnutriţie (anglo-saxon) sau distrofie (francez) definesc stările de subnutriţie prin aport deficitar alimentar calitativ şi/sau cantitativ.

Acest fapt face necesară specificarea şi departajarea următoare:

- malnutriţie protein-calorică (MPC);
- malnutriţie proteică (MP).

OMS propune 2 termeni (se referă la stările severe de malnutriţie):

- marasm - MPC severă;
- kwashiorkor - MP severă.

Aceşti termeni sunt nesatisfăcători pentru practică - nu includ stările uşoare şi intermediare de malnutriţie, necesitând adoptarea unor noi terminologii.

Clasificarea OMS a malnutriţiei

- Malnutriţia primară
- Malnutriţia secundară.

Malnutriţia primară (sinonime: hipotrofie staturo-ponderală - şcoala franceză şi falimentul creşterii (*failure to thrive*) - şcoala anglo-saxonă).

Malnutriţia primară prezintă următoarele caracteristici:

- se produce sub un aport alimentar corect;
- prognostic sever datorită ritmului de creştere perturbat care nu poate fi influenţat terapeutic şi/sau asocierii frecvente cu deficitul mental;
- se asociază frecvent cu malnutriţie fetală → greutate mică la naştere asociată uneori şi cu talie mică.

Cauzele malnutriţiei primare: **organice** (malformaţii grave renale, digestive, cardiace), **boli condiţionate genetic** (cromozomiale, metabolice), **infecţii fetale** (toxoplasmoză, lues, citomegalovirus).

Malnutriţia secundară (exogenă) se datorează deficitului de aport alimentar calitativ sau cantitativ, are prognostic în general bun prin corectarea cauzei şi aportului alimentar şi nu există, de regulă, deficite mentale.

Clasificarea malnutriţiei (secundare) folosită de şcoala anglo-saxonă şi preluată de OMS incluzând şi clasificarea Gomez (1956):

I. Malnutriţia moderată:

A. uşoară (distrofia grad I, hipotrofia, „copil slab");

B. medie (distrofia grad II);

II. Malnutriţia severă (distrofia grad III):

- malnutriţie proteincalorică (MPC) severă (marasm, atrepsie);
- malnutriţie proteică (MP) severă:
  - forma acută (kwashiorkor);
  - forma cronică (kwashiorkor marasmic).

Etiologia malnutriţiei exogene (secundare)

- ***Deficitul aportului alimentar (ex alimentaţione)***

a. **cantitativ:** hipogalactia maternă, diversificare tardivă peste vârsta de 6 luni, diluţii necorespunzătoare de lapte, zaharare insuficientă, folosirea apei ca lichid de diluţie, realimentări repetate, diete restrictive, tabuuri alimentare, familiale, religioase, etnice;

b. **calitativ:** carenţe de glucide (distrofia laptelui de vacă prin zaharare necorespunzătoare), carenţa de proteine (distrofia edematoasă prin exces de făinoase sau folosirea de proteine vegetale cu valoare biologică scăzută), carenţa de lipide (folosirea pe perioade lungi a produselor semiecremate, regimuri fără lipide) duc la dezechilibrarea raţiei prin scăderea aportului caloric.

- ***Infecţii repetate sau trenante (ex infectione):*** infecţii enterale/parenterale (bronhopneumonii, otomastoidite, infecţii urinare cronice, diarei bacteriene sau parazitare, lues, TBC) care acţionează sinergic cu deficitul alimentar (inapetenţă, pierderi digestive, catabolism crescut).
- ***Carenţe psihosociale (ex curatione):*** deprivare maternă, neglijarea ritmului fiziologic de alimentare, lipsa de igienă, poluare, frig, hospitalism;
- ***Afecţiuni psihosomatice (ex constitutione):*** diateze constituţionale (exudativă, nevropată – anorexia nervoasă), boli organice (stenoza hipertrofică de pilor, malformaţii congenitale ce determină vărsături repetate, mucoviscidoza, celiachia, intoleranţa congenitală la dizaharide, despicături labio-maxilo-palatine), paralizii cerebrale infantile cu tulburări de deglutiţie, incoordonare faringiană.

Factori favorizanţi: greutate mică la naştere (prematuritate, dismaturitate), vârstă mică de debut (sub 4 luni), condiţii nefavorabile de mediu social (venit scăzut, familii dezorganizate, asistenţă medico-sanitară nesatisfăcătoare).

Patogenia malnutriţiei protein-calorice

În MPC privarea de aport nutriţional este bine suportată de organism un oarecare timp, astfel încât în formele uşoare şi medii duce la apariţia unor fenomene reversibile de slăbire.

În formele severe în care deficitul nutriţional depăşeşte o anumită limită, consecinţele sunt severe:

- regresarea tuturor activităţilor metabolice (scăderea metabolismului bazal, scăderea rezervelor intracelulare de apă, scăderea posibilităţilor de a reţine apa şi sarea);
- scăderea toleranţei digestive (scăderea activităţii dizaharidazice, a secreţiei pancreatice, a acizilor biliari);
- pierderea capacităţii de apărare la infecţii.

Toleranţa digestivă foarte scăzută şi aportul exogen care nu poate acoperi nevoile energetice de întreţinere duc la procese de autofagie (metabolism de inaniţie).

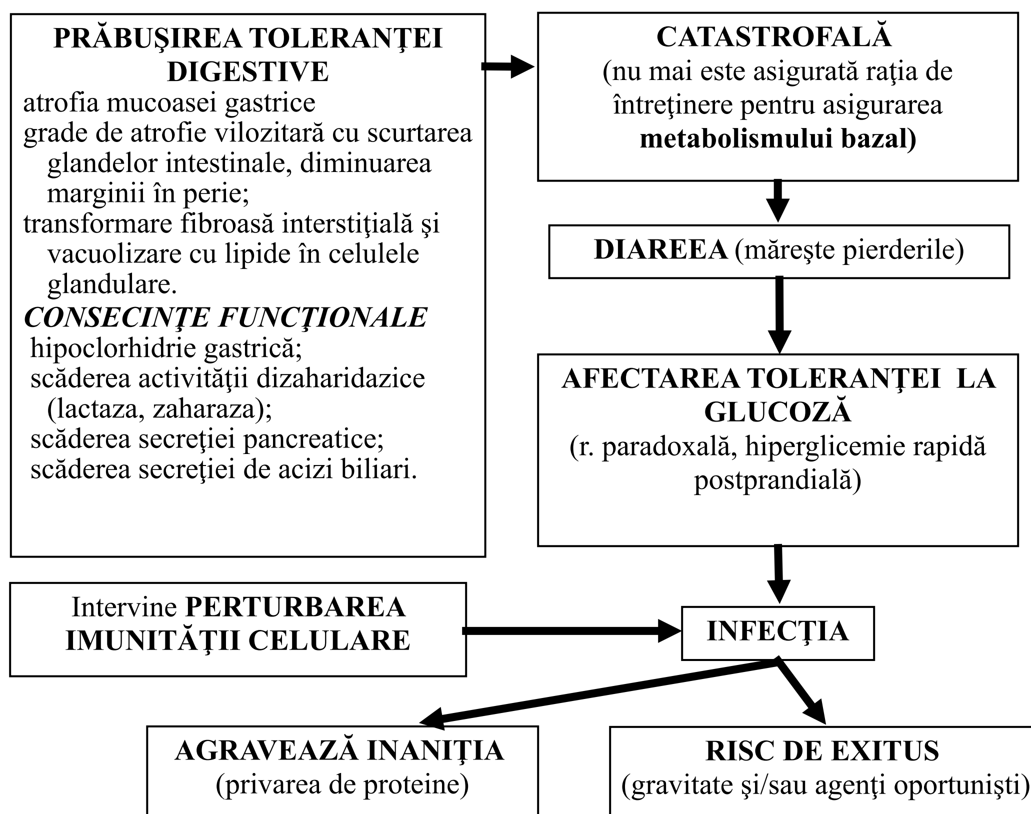
Astfel, ***lipsa severă de aport caloric şi proteic*** → hipoglicemie, scăderea aminoacizilor în ser → reacţie pancreatică → hipoinsulinism (principala modificare endocrină în inaniţie) → scăderea insulinei periferice şi apariţia reacţiilor adaptative:

- mobilizarea acizilor graşi din ţesutul adipos (lipoliză) spre ficat pentru a constitui o sursă energetică;
- scăderea utilizării glucozei în muşchi şi a încorporării aminoacizilor care sunt dirijaţi spre ficat, unde sunt folosiţi pentru sinteza de proteine şi neoglucogeneză (când se epuizează ţesutul gras);
- sinteza de proteine la nivel hepatic este asigurată prin sacrificarea proteinelor din muşchi.

De asemenea, stress-ul carenţial stimulează suprarenala, cu creşterea secreţiei de adrenalină şi stimularea axului hipotalamo-hipofizar, cu creşterea cortizolului care acţionează sinergic cu hipoinsulinismul şi măresc: autofagia musculară (aminoacizii disponibili pentru sinteza proteică în ficat), gluconeogeneza din aminoacizi (sursă energetică), scădere marcată a glucozei la nivel celular (disponibilă doar pentru SNC; creierul – „organ nobil”).

Consecinţele clinice ale malnutriţiei sunt:

- diminuarea proceselor de creştere şi dezvoltare până la oprirea multiplicărilor celulare cu topirea ţesutului adipos şi a maselor musculare şi apoi a creşterii scheletice;
- topirea timusului, a foliculilor limfatici (din ganglioni) diminuarea corpilor Malpighi din splină → afectare gravă a imunităţii mediate celular;
- încetinirea circulaţiei;
- apariţia bradicardiei;
- tendinţă de colaps;
- prăbuşirea toleranţei digestive .



Relaţia dintre infecţie şi malnutriţie

Infecţia – este al II-lea cerc vicios în malnutriţia severă, agravând inaniţia şi reprezentând principala cauză de deces, prin:

- inapetenţă;

- pierderi digestive (diaree);
- catabolism crescut (boli febrile);
- tulburări ale metabolismului intermediar prin reducerea eficienţei utilizării metabolice a principiilor nutritive;
- pierderi urinare crescute de azot, K, Mg, Zn, P, vitamina A, C, B2.

Chiar şi în infecţiile uşoare (copil sănătos) aceasta duce la o creştere a mobilizării AA din muşchii periferici spre gliconeogeneză hepatică cu dezaminare şi excreţia azotului sub formă de uree.

În lipsa aportului exogen de compensare (proteinele – absolut necesare după 48-72 ore), apare sindromul kwashiorkor-like.

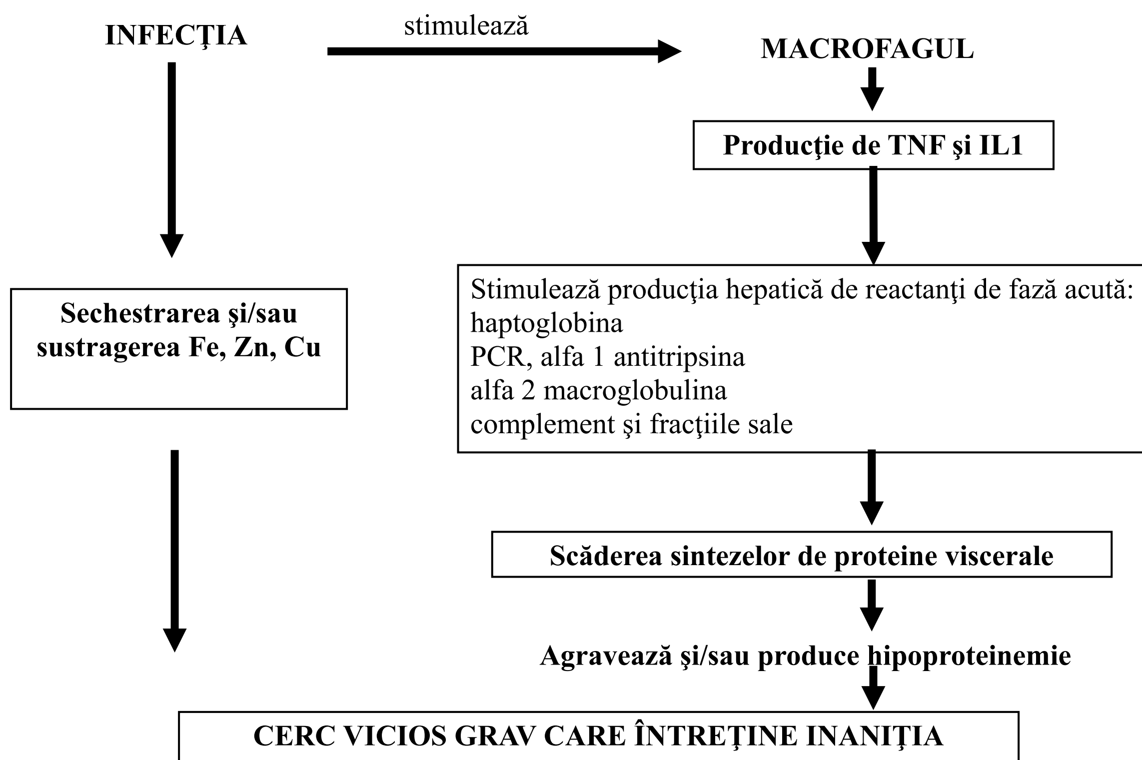
Patogenia malnutriţiei proteice

Forma acută (kwashiorkor tipic)

- apare după 6-8 luni;
- diversificare cu aport caloric normal dar lipsit de proteine;
- depozitele de ţesut adipos sunt neconsumate, statura este normală şi determină → pierderea severă a proteinelor labile hepatice, musculare, pancreatice, a serumalbuminelor, deficit de proteine şi K intracelular (cu prezervarea mitozelor), infiltraţie grasă hepatică dacă intervine infecţia – reducere marcată a albuminei (sinteză hepatică deficitară) → retenţie hidrosalină (scăderea presiunii coloid osmotice capilare) → **edeme.**

Forma cronică, secundară carenţei selective de aport proteic se caracterizează prin:

- aportul caloric suficient;
- secreţie normală de insulină; aceasta:
  - favorizează lipogeneza (acizii graşi nu devin disponibili pentru oxidare în locul aminoacizilor – ţesutul gras este păstrat);



Modul de acţiune a infecţiei în malnutriţie

- reduce nivelul aminoacizilor plasmatici prin 3 mecanisme:
  - reduce eliberarea aminoacizilor din muşchi;
  - stimulează trecerea aminoacizilor din ser în muşchi;

- favorizează încorporarea aminoacizilor în muşchi.

În esenţă:
- scad serumalbuminele → edeme;
- scad apoproteinele (cărăuşul lipoproteinelor);
- depozitarea grăsimilor în ficat (infiltraţie grasă);
- rezultate clinice: edeme, hepatomegalie (steatoză hepatică), modificări ale fanerelor şi tegumentelor (zone de hipo- sau hiperpigmentare, fisuri), diaree (atrofie vilozitară), predispoziţii la infecţii (imunitate umorală şi celulară perturbată).

Bilanţul nutriţional şi aprecierea malnutriţiei

Criterii antropometrice

- Metoda percentilelor (valori normale 10-90).
- Metoda derivaţiilor standard (valori normale +/- 2 DS).
- Indicele ponderal (IP)

IP = greutatea reală a copilului / greutatea ideală (G unui copil de aceeaşi vârstă situată pe percentila 50 a curbei de creştere).

După valorile IP există trei grade de MPC (Gomez):
- gradul I IP = 0,89-0,76;
- gradul II IP = 0,75-0,60;
- gradul III IP = 0,60.

IP de 0,90 = subponderal sau copil cu risc de malnutriţie.

În malnutriţia proteică există 2 grade:
- grad I IP = 0,8-0,6 – kwashiorkor;
- grad II IP = 0,6 – kwashiorkor marasmic.

- Indicele nutriţional (IN) – indice de slăbire.

IN = greutatea reală / greutatea corespunzătoare taliei.

După acest indicator există 3 grade de malnutriţie:
- grad I IN = 0,89 – 0,81;
- grad II IN = 0,80 – 0,71;
- grad III IN = 0,70.

- **Perimetrul cranian (PC)** – evidenţiază fidel creşterea în primii 2 ani.
- **Perimetrul braţ mediu** (măsoară la ½ distanţa dintre acromion şi olecran)

- patologic – sub 13 cm – valabil la copilul peste 2 ani.

Criterii clinice

Tabel 1. Criterii clinice de apreciere a malnutriţiei (după *Ciofu E., Ciofu C., 2002*).

CRITERII	MPC gr. I	MPC gr. II	MPC gr. III
IP-IN deficit ponderal	IP=0,90-0,76 IN=0,90-0,81 Deficit ponderal sub 25%	IP=0,75-0,76 IN=0,80-0,71 Deficit ponderal 25-40%	IP sub 0,60 IN sub 0,70 Deficit ponderal peste 40%
Talia	Normală	Normală	Scăzută
Curba ponderală	Staţionară	Descendentă în trepte	Descendentă continuu
Ţesut adipos	Diminuat – abdomen, torace	Aproape dispărut – torace şi abdomen, redus membre	Absent – trunchi, membre, faţă (facies bătrân)
Pliu cutanat abdominal	Sub 1,5	0,5 cm	Sub 0,5 cm
Tegumente	Normal colorate	Palide	Tulburări trofice – piele

CRITERII	MPC gr. I	MPC gr. II	MPC gr. III
			zbârcită, cenuşie, fese cu aspect de pungă tabagică, eritem fesier, escare
Aspect	Sugar slab	Foarte slab	Faţă triunghiulară, şanţ nazogenian adânc, bărbia ascuţită, buze subţiri, frunte încreţită, privire vioaie, abdomen destins de volum, uneori edeme
Activitate motorie şi neuropsihică	Normală	Hipotonie musculară Vioiciune parţial păstrată	Apatic, hiporeactiv
Toleranţa digestivă	Normală/uşor scăzută, apetit normal	Scăzută, apetit scăzut	Compromisă, apare diareea de foame sau infecţioasă
Rezistenţa la infecţii	Uşor scăzută	Scăzută	Prăbuşită
Activităţi metabolice	Consum de O_2 normal sau uşor crescut	Metabolism înfometare (scade consum O_2, scade metabolismul bazal, hipotermie, IC)	Homeostazie total perturbată, hipotermie, bradicardie, colaps
Reversibilitate	Reversibilă	Reversibilă	Greu reversibilă
Prognostic	Bun	Favorabil	Rezervat

Criterii funcţionale

- Aprecierea toleranţei digestive:

- reacţia paradoxală la foame (scădere ponderală disproporţionată);
- reacţie paradoxală alimentară (scădere ponderală la creşterea raţiei alimentare, uneori diaree);
- sensibilitatea la post – stări de hipoglicemie prin spaţierea meselor, în special nocturn → apnee, moarte subită.

- Reactivitatea imunologică:

- receptivitate crescută la infecţii;
- reactivitate prăbuşită (infecţii grave fără febră, leucocitoză, uneori cu germeni oportunişti).

- Dezvoltare neuropsihică:

- reflexele arhaice;
- tonus muscular;
- postura;
- mobilitatea;
- dezvoltarea limbajului;
- afectivitatea.

Acestea sunt afectate diferit, în funcţie de severitatea malnutriţiei (frecvente în malnutriţia primară).

Criterii biochimice

- Investigaţii pt diagnosticarea infecţiilor: hemogramă, sumar urină, urocultură, coprocultură, hemocultură, examen coproparazitologic, radiografie pulmonară, examen ORL, reactanţi de fază acută.

- Electroliţi: Na, K, ASTRUP, RA.

- **Evaluarea capitalului proteic**: proteine serice, creatinină urinară, raport aminoacizi neesenţiali/aminoacizi esenţiali prin cromatografie, enzime plasmatice (unele scăzute secundar deficitului proteic, altele crescute datorită leziunilor tisulare – transaminaze, hidrolaze).
- **Constante homeostatice**: glicemie, lipide, colesterol.
- **Oligoelemente şi vitamine**: Fe, Zn, Cu, P, K, Ca.
- **Status imunologic:** *imunitatea celulară* – limfocite sub 1500/mmc, scăderea limfocitelor T, a interferonului, lipsa de răspuns la IDR tuberculină; *imunitatea umorală* – IgA scăzute (IgA secretorii), IgM – crescute, IgG scăzute.
- **Scăderea complementului,** C3.
- **Intoleranţe secundare** la dizaharide, IPLV, gluten – biopsie intestinală.
- **Testul transpiraţiei prin iontoforeză** pentru investigarea unei posibile mucoviscidoze (în special când este afectată şi curba creşterii staturale)
- **Serologia pentru boala celiacă,** mai ales dacă există istoric familial de boala celiacă sau alte boli autoimune (ex. DZ tip 1)
- **Teste adiţionale**, dependent de examenul clinic (funcţia tiroidiană, funcţia renală, Ca, P în prezenţa simptomelor renale, trigliceride şi vitamine în suspiciunea de afectare hepatică, zinc în diaree cronică).

Tratament

- **Prevenirea malnutriţiei**

  - alimentaţia naturală – primele 4-6 luni;
  - alimentaţia artificială – tipul de lapte, diluţia, zahararea, îmbogăţirea cu mucilagiu de orez;
  - respectarea calendarului imunizărilor, tratarea corectă a infecţiilor;
  - asanarea condiţiilor necorespunzătoare de mediu şi sociale.

Obiectivele tratamentului malnutriţiei sunt:

- aprecierea corectă a formei şi gradului malnutriţiei;
- evidenţierea principalelor carenţe (proteice, lipidice, glucidice, hidro-electrolitice, minerale şi vitaminice), a statusului imun şi eventualitatea unei infecţii concomitente;
- depistarea cauzei care a produs malnutriţia;
- întocmirea şi aplicarea unui plan individualizat de recuperare cât mai rapidă a deficitului nutriţional.

Principii generale

Practic recuperarea MPC gradul II şi III parcurge trei etape:

I. Faza iniţială

- reechilibrare hidroelectrolitică şi acido-bazică;
- tratamentul complicaţiilor infecţioase.

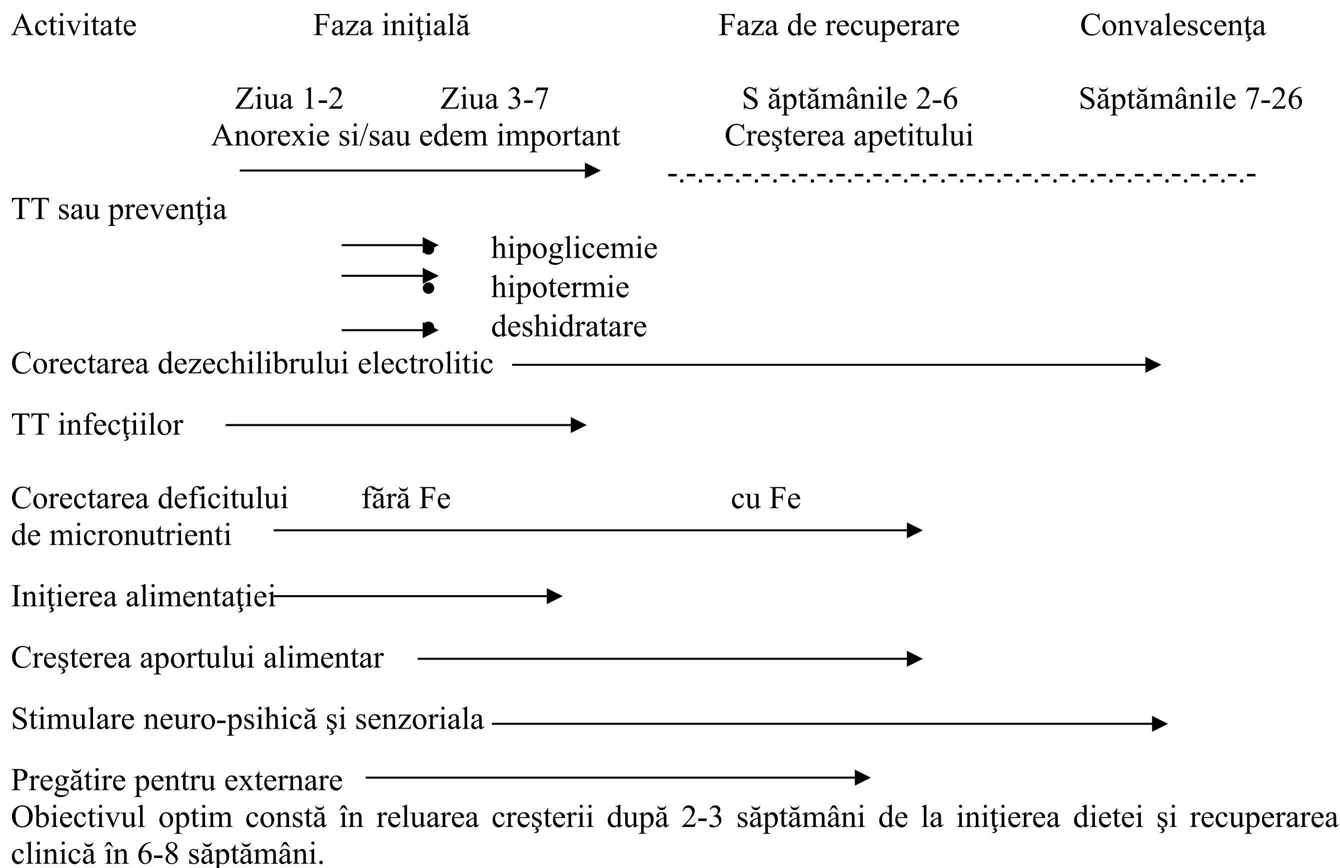
II. Faza de recuperare

- terapie dietetică;
- corectarea sindromului carenţial (anemie, rahitism, hipovitaminoze, etc).

III. Convalescenţa

- restabilirea compoziţiei corporale;
- consolidarea vindecării.

Principii generale în managementul malnutriţiei severe
(Simon S Rabinowitz et all, 2010)



Obiectivul optim constă în reluarea creşterii după 2-3 săptămâni de la iniţierea dietei şi recuperarea clinică în 6-8 săptămâni.

Management nutriţional

A. **Faza acuta** → menţinerea funcţiilor vitale, prevenirea decompensării cardiace, combaterea anorexiei

In aceasta faza trebuie sa se asigure 80 – 100 cal/kgc/zi

- izolarea de alţi pacienţi cu infecţii
- asigurarea unui confort termic pentru evitarea hipotermiei
- in caz de soc: rehidratare iv cu soluţie Ringer-lactat cu Dextroza/Glucoza 5%
- hidratare enterala cat mai curând posibil, eventual în paralel cu cea iv; se apreciază ca alimentaţia enterala reduce diareea şi previne bacteriemia şi accentuarea atrofiei vilozitare. Unele nutriente sunt esenţiale pentru refacerea mucoasei intestinale şi sunt preluate direct din intestin. Nutriţia enterala este utila atât în faza iniţiala de rehidratare, permiţând corecţia dezechilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic, cat şi în faza de recuperare, deoarece permite asigurarea unei diete corespunzătoare la fiecare 2-4 ore, zi şi noapte.

Nutritionistii americani(Simon S Rabinowitz et all) considera ca în faza de rehidratare trebuie respectate următoarele reguli: alimentaţia prin sonda nazo-gastrica (nutritie enterala), continuarea alimentaţiei naturale (exp soc, coma), iniţierea alimentaţiei după 3-4 ore de rehidratare.

- Solutii de rehidratare enterala: - ORS (formula standard OMS): Na 90 mmol/l, Glucoza 111 mmol/l, osmolaritate 311 mmol/l; Doza 5 – 15 ml/kgc/h, maxim 70 ml/12 ore
- ORS cu osmolaritate redusa: Na 75 mmol/l, Glucoza 75 mmol/l, osmolaritate 245 mmol/l
- ReSoMal: Na 45 mmol/l, Glucoza 125 mmol/l, osmolaritate 300 mmol/l

B. **Faza de recuperare** → continuarea creşterii staturo-ponderale, pentru recuperarea deficitului nutriţional; concomitent se continua tratamentul carentelor în vitamine şi minerale.

In aceasta faza trebuie sa se asigure 180 – 200 cal/kgc/zi

Faza de recuperare nutriţională este extrem de dificilă deoarece există o mare "prăpastie" între necesarul proteic şi caloric crescut şi posibilităţile de digestie/absorbţie a nutrimentelor pe cale enterală.

Se pot utiliza trei variante:

- după alimentaţie parenterală totală timp de 2-3 zile se poate trece la o nutriţie enterală pe sondă cu debit constant folosind soluţii speciale hipercalorice şi hiperproteice scumpe şi greu de procurat;
- iniţierea alimentaţiei orale cât mai precoce folosind preparate hipoalergice bogate în proteine şi calorii, cu osmolaritate scăzută, ca Alfare, PeptiJunior, Pregestimil, Nutramigen, Pregomin sau formule de aminoacizi, cum ar fi preparatul Neocate. Se păstrează în paralel un aport parenteral de glucide, aminoacizi, lipide. Concomitent se tratează infecţiile, hipoproteinemia, anemia, carenţele plurivitaminice. Această variantă este şi ea puţin utilizată deoarece necesită preparate dietetice „speciale" şi o monitorizare a terapiei nutriţionale ce nu este la îndemâna multor servicii pediatrice;
- cea mai utilizată este a treia variantă în care, după reechilibrarea hidrică şi electrolitică, începe tatonarea digestivă cu supa de morcov sau mucilagiu de orez (în diverse concentraţii) în doză de 150-200 ml/kg (nedepăşind 1000 ml/zi), glucidele fiind obţinute din glucoză 5%, 7%, 10% iar proteinele din carne de pui mixată (hipoalergică, 100g-17g proteină). După normalizarea scaunelor după 7 zile se poate adăuga progresiv ulei vegetal până la 3-4 ml/zi, iar după 10 zile de la debutul dietei enterale se poate introduce un preparat hipoalergic (atenţie la preparatele delactozate – pot induce intoleranţă la proteinele laptelui de vacă). Din săptămâna 4 se poate introduce zahărul. Restabilirea toleranţei la lactoză se face mai greu, uneori după 3-4 luni. Făinoasele care conţin gluten nu se vor introduce decât după recuperarea totală. Şi în această variantă se pot obţine creşteri ale raţiei protein-calorice prin administrare parenterală de glucide, aminoacizi şi proteine.

Indiferent de varianta aleasă cheia succesului este obţinerea cât mai rapidă a unei toleranţe digestive optime pentru a permite reluarea creşterii ponderale.

Malnutritul are vârsta greutăţii sale.

Sugar eutrofic

- Raţia alimentară în primele 3 luni este reprezentată de: proteine 8-10%, lipide 40-50%, glucide 40-50%; dupa diversificare ratia alimentara cuprinde 12 – 15% proteine, 30 – 35% lipide şi 50 – 65% glucide

  - 1 g lipide – 9 kcal;
  - 1 g proteine – 4,1 kcal;
  - 1 g glucide – 4,1 kcal.

- Proteinele – substanţe plastice (necesar proteine la sugar – 1,5 – 2,5 g/kg/zi, iar copil peste 1 an – 1- 1,2 g/kg/zi).
- Pentru metabolizarea completă a 1 g de proteine sunt necesare 35-40 kcal.
- Glucidele – principala sursa de energie (necesar la sugar şi copil mic 10 – 12 g/kgc/zi)
- Lipide – sursa importanta de energie (necesar la sugarul mic 5 – 6 g/kgc/zi, sugarul mare 3,5 – 4 g/kgc/zi)
- Raport P : L : G = 1 : 2 : 4
- Necesar caloric: sugar 0 – 6 luni → 110 – 120 cal/kgc/zi, 6 luni – 1 an → 100 cal/kgc/zi
- *Sugar distrofic (malnutrit)*
- Formula ideală de recuperare a MPC gr. II avansat şi III (Suskie) conţine:
- calorii – 175 kcal/kg/zi;
- proteine – 4 – 5 g/kg/zi;
- lipide – 9,59 g/kg/zi;
- glucide – 18,3 g/kg/zi.

- Un aport de proteine de peste 5 g/kg/zi devine periculos, producând hiperamoniemie, nivel crescut al ureei sanguine (de ex.: – proteine 17% din raţie, lichide 150 ml/kg/zi – uree – 90 mg%).
- Creşterea aportului de K la 4 -5 mEq/l
- Cercetarea şi tratarea infecţiei concomitente cu antibiotice (ideal etiologic) este obligatorie.
- În malnutriţia gravă scad IgG, necesitând administrarea de gamaglobulină i.v.
- În formele de malnutriţie proteică (proteinemie şi albuminemie scăzută) se administrează albumină umană i.v. (1 g/kg/zi).
- Nevoile energetice bazale – 70 kcal/kg/zi.

Formele uşoare de MPC

- Se tratează la domiciliu prin corectarea dietei (raţie alimentară corespunzătoare vârstei - creşterea raţiei proteice cu 0,5-1 g/kg/zi, deci suplimentarea cu 20-30 kcal/kg/zi).
- Practic sunt corectate cauzele: hipogalactia mamei, diete hipocalorice prin alimentaţie mixta sau artificială incorectă, orar al meselor necorespunzător, prelungirea alimentaţiei naturale peste 6 luni cu întârzierea diversificării, diversificare incorectă.
- Recuperare rapidă în 1-2 săptămâni.

Formele severe de MPC (grad II-III şi grad III)

- Se tratează numai în spital.
- Primele 24 ore – reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.
- Următoarele 48-72 (uneori mai mult) alimentaţie parenterală totală sau parţială, atingându-se 80-90 kcal/kg/zi.

Obţinerea recuperării malnutriţiei este posibilă prin raţia proteică de 4-5 g/kg/zi şi un aport caloric de 180-160 kcal/kg până la 180-200 kcal/kg/zi. Creşterea proteică se face progresiv cu 1-1,5 g/kg/zi, ajungându-se în 4-5 zile la această raţie (unii autori încep din start cu 5 g proteine/kg/zi). Din ziua 3-4 se începe tatonarea digestivă menţinându-se administrarea i.v. de glucide, aminoacizi (Infesol – 30 ml/kg) şi/sau lipide (Intralipid 20% - 10 ml/kg). Dieta de tatonare reprezentată de mucilagiu de orez 3%, 5%, 8% sau supa de morcovi 300‰ sau 500‰, îndulcire – glucoză 5%, 7%, 10% (chiar 15%). Proteinele din brânza de vacă delactozată (pentru siguranţă – carnea tocată de pui – 100 g = 17 g proteine). Cantitatea se împarte în 7-8 prânzuri, începând cu 30-50 ml la masă în 2-3 zile, dacă toleranţa e bună – 140-150 kcal/kg .

Tabel 2. Nutriţia parenterală totală (după *Paula Grigorescu Sido, 1997*).

Compoziţie	Ziua II	Ziua III
Apă	Sugar 150 ml/kg	Sugar 130-150 ml/kg
Na	4-6	2-4 mEq/kg
K	1-2	1-2 mEq/kg
Ca	2	2 mEq/kg
Mg	1	1 mEq/kg
Glucoză	10-12	10-15 g/kg
Aminoacizi	1-2	2 g/kg
Lipide	1	2 g/kg
Calorii	45-55	80-90/kg

Raţia calorică ridicată se menţine 1-2 săptămâni la 160-180 kcal/kg/zi, până IP – 0,80, apoi aportul se scade la 140-150 kcal/kg/zi, până la recuperarea definitivă. Adaosul de lipide (ulei) – începe după 7 zile şi normalizarea scaunelor, începând cu 0,5-1 ml/zi, crescând progresiv la 3-4 ml/zi. După 4-6 săptămâni se poate introduce zahărul. La 2-3 săptămâni se introduc preparate de lapte delactozat, dar preferabil ar fi un lapte hipoalergic.

Exemple de preparate cu continut caloric crescut

- pentru nutriţie enterală: Survimed OPD (1 kcal/ml, bogata în proteine şi oligopeptide, bogata în MCT, bogata în EPA şi DHA, săracă în lactoza, fara gluten), Frebini Energy Drink (1,5 kcal/ml, bogat în MCT, 3,75% P, la copilul peste 1 an)

- Fresubin Hepa: la 100 ml produs: 4 g P, 17,9 g G, 4,7 g L, 130 cal, sărac în lactoza, nu conţine gluten; poate fi administrat oral sau pe sonda nazo-gastrică

- Infatrini : la 100 ml produs: 2,6 g P, 10,5 g G, 5,4 g L

Criterii de urmărire

- Normalizarea aspectului scaunelor (sub 100-150 g/zi).
- Curba ponderală – se reia lent după 2-3 săptămâni de la refacerea toleranţei digestive şi atingerea valorii optime a raţiei calorice şi proteice (la începutul tratamentului este posibilă o scădere a curbei ponderale – refacerea echilibrului hidroelectrolitic, după dispariţia edemelor).
- Evitarea posturilor prelungite – risc de hipoglicemie.
- Redresare imunitară la 25-30 de zile de la iniţierea terapiei dietetice.
- Normalizare histochimică a mucoasei intestinale după 3-4 luni.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciofu E, Ciofu C, *Esenţialul în pediatrie,* Ed. II, Ed. Medicală Amalteea, 2002, p. 85-94
2. Donovitz M, Kokke FT, Baidi R, *Evaluation of pacients with cronic diarheea,* New Engl J Med, 1995, 332
3. Ghrafr R, Falkner R, Kleimann R, Koleska KB, Moran I, *New perspective în infant nutrition,* Ergo Lamango Club, Murcia, Spain, 573-593
4. Grigorescu-Sido Paula, *Tratat elementar de pediatrie,* Ed. Casa cărţii de ştiinţă,
5. 1997, pag. 375-383
6. Hamosh M.*Pediatric Nutrition* 1995.vol.4 pag.839-859
7. Dan Moraru, Marin Burlea, Evelina Moraru, Eugen Cardei, Georgeta Diaconu şi colab. – Pediatrie – Patologie digestiva, nutritionala şi neurologica la copil, Editura Fundatiei Academice AXIS, Iasi, 2008
8. Popescu V, *Nutriţia şi alimentaţia la copilul sănătos,* Rev. Română de Pediatrie, vol. LV, nr. 3, 2006, 337 – 340
9. Popescu V, *Particularităţi de creştere şi dezvoltare a copilului la diferite vârste,* Rev. Română de Pediatrie, vol. LV, nr. 3, 2006, 340 – 342
10. Simon S Rabinowitz, Madhavi Katturupalli, Genie Rogers - Failure to Thrive, emedicine.medscape.com, mai 2010
11. Simon S Rabinowitz, Mario Gehri, Ermindo R Di Paolo, Natalia M Wetterer – Marasmus, emedicine.medscape.com, mai 2009
12. Stoica V, Cristina Mihai, Bădescu Anca, Catrinoiu Doina – *Particularităţi ale creşterii segmentelor corpului la şcolarul mic*, Rev. Română de Pediatrie, vol. LII, nr. 2, 2003, 227 – 237

V.2. RAHITISMUL CARENŢIAL

ALINA-COSTINA LUCA

Definiţie

Rahitismul carenţial:
- Boală metabolică generală
- Caracterizată printr-o tulburare de mineralizare
- Apărută în perioada de creştere
- În condiţiile carentei de vitamina D

Cauza directă (imediată) a rahitismului carenţial comun:
- Este considerată carenţa de vitamina D
- Această carenţă trebuie corectată cu:
- Aportul de calciu şi fosfor din alimentaţie
- Şi cu raportul Ca/P care influenţează absorbţia.

Vitamina D

Este alcătuită dintr-un grup de 10 compuşi

Dintre care ne interesează 2 componente:

1. Vitamina D2, ergosterol din plante şi care se găseşte în cantităţi mici în unele alimente de origine vegetală.

2. Vitamina D3, colecalciferol – sintetizată la nivelul dermului prin iradierea cu ultraviolete a precursorului sau 7-dehidrocolesterol, furnizat de alimente de origine animală.

Vitamina D poate fi sintetizata la nivelul celulelor epiteliale ale dermului. Sinteza cutanata, care în mod normal reprezintă cea mai importanta sursa de vitamina D, ce depinde de conversia 7-dehidrocolesterolin vitamina D_3 (3 colecaliferol) în prezenta radiatiilor ultraviolet. Eficienta acestui process este diminuata de melanina, fiind necesara o expunere cu durata mai mare la persoanele hiperpigmentare.

De asemenea masurile de diminuare a expunerii la soare scad sinteza de vidamina D. Radiatiile solare din timpul iernii nu au capacitatea de a media sinteza de vitamina B. Sunt cateva surse natural de vitamina D.

Metabolismul şi acţiunile fiziologice ale vitaminei D la om

Aportul şi sursele fiziologice ale vitaminei D la om:

Provitaminele din piele

Precursorul vitaminei D la acest nivel la om este 7-dehidrocolesterol.

Concentraţia sa în piele reprezintă până la 4% din totalul de steroli ai pielii

7-dehidrocolesterol este concentrat indeosebi în stratul epidermei şi în glandele sebacee.

Transformarea provitaminei se realizează prin fotoactivare în prezenţa UV

Activarea se produce la suprafaţă cât şi în profunzimea epidermei.

Aportul oral

- alimente de origine vegetală destul de sărace
- alimente de oricine animală: ficat, ou, lapte, peşte

Laptele de vacă asigură 10-40 ui/l vit D; deşi conţine o cantitate mare de calciu şi fosfor, acestea se află într-un raport neadecvat – şi nu va asigura o bună absorbţie şi utilizare.

Preparatele moderne de lapte adaptat sunt îmbogăţite în vitamina D pentru a corecta această deficenţă.

Laptele de femeie are acţiune antirahitică evidentă nejustificată de conţinutul vit.D liposolubilă (15,7 ui/l); acest lapte dispune de 850 ui/l sulfat de vit. D1 hidrosolubilă astfel că 1L de lapte de mamă asigură 865 ui vit.D; în plus laptele matern conţine 7g% lactoză care permite o mai bună absorbţie a vit.D.;deşi este mai sărac în calciu şi fosfor decât laptele de vacă - acestea se găsesc într-un raport considerat optim (Ca/P=4,7).

ABSORBŢIA VITAMINEI D

Se realizează la nivelul intestinului subţire,sediul maxim al absorbţiei nu este cunoscutîn mod normal, la copil - 80% din vit.D2 sau D3 de origine alimentară este absorbită intestinal.

există dovezi că absorbţia intestinală este similară pentru produsele în soluţie uleioasă şi cele în soluţie alcoolică,

Factorii de care depinde absorbţia vit.D sunt:

- prezenţa sărurilor biliare şi în special a taurocolatului de sodiu în intestin - aceasta participă la formarea de micelii care permit transformarea în microsuspensie a vit.D în mediu apos - şi deci absorbţia intestinală a acesteia,
- absorbţia normală a grăsimilor în tractul gastrointestinal (malabsorbţia lipidelor se însoţeşte de malabsorbţia vit.D)

SOARTA VITAMINEI D DUPĂ ABSORBŢIA INTESTINALA

După absorbţie este regăsită în chilomicronii limfei - de unde prin intermediul canalului toracic - ajunge în sânge.

În sânge - este situată pe proteina transportoare pentru vit. D care o duce la organele implicate în metabolizare, în special FICAT şi RINICHI.

METABOLISMUL VITAMINEI D

Vitamina D este transportata de o proteina transportoare de vitamina D spre ficat. La nivelul ficatului 25-hidroxilaza, enzima situata în microzomii hepatocitelor, transforma vitamina D în 25-hidroxivitamina D.

25-HIDROXICALCIFEROLUL este transportat în sânge de o altă globulina specifică şi este concentrat la nivelul rinichilor, unde are loc al doilea proces de activare sub acţiunea unei enzime 1α hidroxilaza.

1α hidroxilaza este o enzima mitocondriala situata în celulele tubului contort proximal. Activitatea 1α hidroxilazei este reglata de parathormon (PTH) şi de hipofosfatemie. Hiperfosfatemia şi sinteza de 1, 25 dihidroxicalciferol inhiba activitatea acestei enzime.

Sub acţiunea 1α hidroxilazei 25 hidroxicalciferolul este transformat în 1,25 dihidroxi-colecalciferol.

1,25-HIDROXICOLECALCIFEROLUL are cea mai mare activitate la nivelul organelor ţintă

ROLUL FIZIOLOGIC AL VITAMINEI D

ORGANELE ŢINTĂ

Principalele organe ţintă sunt:

a) OSUL
- mobilizarea calciului din os – se realizează prin interacţiunea reciprocă cu parathormonul
- stimuleaza depunerea de calciu şi fosfor sub forma cristalelor de hidroxiapatita.
- pregăteşte matricea osoasă
- controlează creşterea osoasă.

b) RINICHII
- creşte reabsorbţia tubulară a calciului şi fosfaţilor
- scade calciuria şi fosfaturile

c) INTESTINUL
- creste absorbţia intestinală a calciului.
- creşte absorbţia intestinală a fosforului independent de calciu

d) MUŞCHIUL

- favorizează sinteza proteinelor contractile
- asigură menţinerea tonusului muscular normal
- creşte fosfatii

e) GL. PARATIROIDE

- rol de control al sintezei şi eliberarii hormonului paratiroidian

PTH intervine la nivel renal determinând producerea în cantitate crescută a metanolitului activ; acţionând la nivelul sediilor specifice (intestin, schelet, rinichi) în strânsă legătură cu PTH, 1,25(OH)2CC determină o tendinţă de restabilire a calcemiei şi aceasta va exercita prin mecanism feed-back negativ o inhibiţie a secreţiei PTH ia nivelul glandei paratiroide incluzând circuitul de reglare.

HORMONI CU ACŢIUNE HIPOCALCEMIANTĂ sunt calcitonina (acţiunea calcitoninei la nivelul metab. calcic este exprimată prin scăderea calciului seric total a fracţiunii legate de proteine şi a celei ionizate) şi glucagonul.

ÎN CONCLUZIE REGLAREA MECANISMULUI FOSFOCALCIC SE REALIZEAZĂ PRIN :

- 1,25(OH)2CC modulează <u>absorbţia</u> Ca şi P la nivel <u>intestinal</u>
- PTH controlează în principal excreţia Ca şi P la nivelul rinichiului.
- CALCITONINA controlează ritmul lizei osoase şi deci rata eliberării şi depunerii Ca şi P la nivelul rezervorului scheletic.

CIRCUMSTANŢE ETIOLOGICE

- Rahitism carenţial recunoscut ca <u>factor determinant</u>
- un aport endogen şi exogen de vit. D - care nu este conform cu necesităţile sugarului.
- ac. fiind posibilă datorită surselor alimentare sărace în vit. D şi unei. expuneri la soare insuficiente (în special în anotimpul rece)

Factori favorizanţi

- vârsta: incidenţa maximă între 3-6 luni dar există şi forme mai tardive întâlnite până la 2 ani
- factori materni: copii nascuti din mame carentate la care nu s-a efectuat profilaxia;
- nou-născuti în mediu urban cu alimentaţie naturala ce nu au primit supliment de vitamina D
- prematuritatea : aceşti copii au ritm de creştere accelerat şi dispun de depozite sărace în calciu şi fosfor în momentul naşterii.
- gemelaritatea;
- copii cu greutate mica la naştere;
- factorii de mediu: expunerea la soare în primele luni de viata este redusa; de asemenea anotimpul rece, zona temperată, poluarea atmosferica nu permit o transformare eticientă a provitaminei D din piele într-un metabolit activ cu acţiune antirahitică;
- copii care primesc au primit o terapie indelungata cu medicamente antiepileptice (fenobarbital, fenitoin), corticoizi intrucat acestea pot sa interfere metabolismul sau activitatea vitaminei D;
- sindr. de malabsorbţie - interferează absorbţia lipidelor ceea ce determina o absorbtie inadecvata a vit. D şi a calciului la nivelul tubului digestiv - favorizând apariţia rahitismului.
- insuficienţa renală cronică : afectarea renală cronică tulbură activitatea α1 hidroxilazei cu rol esential în prudcerea 1,25 hidroxicolecalciderol.

Copiii cu atrezie biliară extrahepatică sau afectare hepatica cronica dezvoltă rahitism deoarece absenţa sarurilor biliare împiedică absorbţia intestinală a vit.D.

TABLOU CLINIC

1. MANIFESTĂRI DE DEBUT

Debutul afecţiunii are loc duba vârsta de 3 luni cu o frecventa maxima la vârsta de 6-18 luni. Semnele şi simptomatologia de debut sunt reprezentate de:

- transpiraţii abundente cefalice

- paloare
- hipotonie musculară
- întârzierea dezvoltării staturo-ponderală
- fracturi
- convulsii hipocalcemice.

2. PERIOADA DE STARE comportă:

a) Modificări scheletice

La nivelul craniului:

- craniotabes (inmuierea oaselor craniului în special parieto-occipital) – se instaleaza dupa vârsta de 2-3 luni
- deformări craniene: bose frontale şi parietale, frunte olimpiana, plagicefalie
- FA larg deschisă

La nivelul toracelui sunt caracteristice:

- mătănii costale (proeminenta extremitatilor coastelor la nivelul jonctiunii condrocostale datorita dezvoltarii tesutului osteoid);
- sant submamar Harrisson;
- clavicule incurbate;
- torace "evazat" la baza.

Oasele lungi ale membrelor prezintă :

- bratari metafizare (tumefieri ale extremitatilor oaselor lungi)
- incurbări ale diafizelor
- tulburări de mers
- coxa vara, genu varum, genu valgum (din cauza slabirii structurii osoase gambele prezinta curburi în O – genu varum şi în X- genu valgum).

La nivelul coloanei vertebrale şi bazinuluii:

- cifoză dorsolombară (datorita hipotoniei musculare);
- hiperlordoza;
- ingustarea bazinului.

b) Hipotonie musculară responsa-bila de producerea :

- retard motor cu achizitionarea tardiva a pozitiei sezande şi mai ales a mersului
- distensie abdominală datorita hipotoniei musculaturii abdominale
- atitudine cifotică dorsolombară în poziţie şezândă

c) Modificari la nivelul dentitiei

- aparitie tardiva a dentitiei
- distrofii dentare
- fragilitate dentara
- carii dentare precoce

d) Semne respiratorii

Intervenţia factorului osos (ramolirea arcurilor costale şi aparitia mataniilor costale) şi a factorului muscular (hipotonia muscular) determina aparitia de tulburari de ventilaţie respiratorie la copilul cu rahitism carential ("pulmon rahitic").

e) Semne ale hipocalcemiei

- crize de tetanie
- convulsii tonico-clonice
- spasm laringian
- insuficienta cardiac prin cardiomiopatie hipocalcemica

f) ALTE SEMNE ŞI SIMPTOME

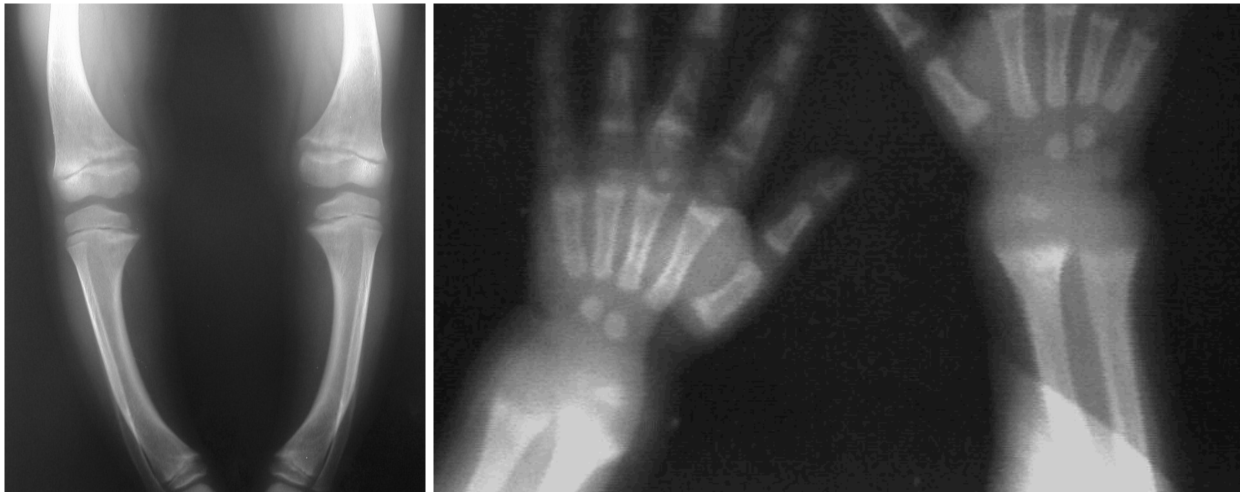
- dureri la nivelul membrelor inferioare
- întârzierea în creşterea statiiro-ponderală

- paloare
- bsplenomegalie şi hepatomegalie

PARACLINIC

1. EXAMENUL RADIOLOGIC cuprinde :

- leziuni metafizare:
  - largirea transversală a metafizei, deformare în cupă
  - franjurarea liniei metafizo-epifizare
  - spiculi osoşi laterali metafizari
- leziuni epifizare:
  - nuclei mici şterşi
  - întârziere în apariţia nucleilor de osificare
- leziuni diafizare:
  - diafiza oaselor lungi este slab mineralizata devenind radiotransparenta
  - este posibila aparitia de fracturi spontane
  - pseudofracturi sau liniile Looser Milkman
  - calusul se formeaza lent



2.MODIFICĂRI BIOLOGICE

Sindromul biologic din rahitism relevă:

- calcemia la copilul cu rahitism carential poate fi normală (datorită intervenţiei PTH) sau scăzută în cazul depleţiei severe a osului
- fosfatemia este scăzuta ajungând la valori de <3mg% (valorile normale ale fosfatemiei 4.5-6.5mg%)
- fosfatazele alcaline sunt crescute
- se pot de asemenea determina nivelurile serice ale 25 hidroxicolecalciferol şi 24,25 dihidroxicolecalciferol
- nivelul seric al PTH este crescut
- scăderea citratemiei
- scăderea magnezemiei
- anemie hipocromă, hiposideremică

- hiperaminoacidurie generalizata cu glicozurie
- acidoza hipercloremica
- hipocalciurie

DIAGNOSTIC POZITIV

- Caracteristici definitorii comune
    1. boală a osului într-un organism în perioada de creştere
    2. cu leziuni scheletice datorate tulburării mineralizării osoase
    3. acumularea de matrice osoasă neosificată (osteoid)
    4. deformaţii osoase sau fracturi pe os patologic datorate scăderii rezistenţei mecanice a osului
- modificări biochimice şi radiologice caracteristice
- pe demonstrarea - anamnestică - a carenţei de aport exogen de vit.D
- pe testul terapeutic.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

1. RAHITISMELE VITAMINOREZISTENTE
- se caracterizeaza prin rahitism carential sever ce nu raspunde la administrarea de vitamina D;

2. SINDROMUL TONI - DEBRE – FANCONI
- este secundar unei disfunctii la nivelul tubului proximal renal
- se caracterizeaza prin hipofosfatemie, acidoza metabolica cronica
- întârzieri în creşterea staturo-ponderala
- pacienţii prezinta poliurie şi polidipsie
- rar

3. HIPOFOSFATAZIA CONGENITALĂ
- hipercalciemie sau valori serice normale ale calciemiei
- FA serice şi tisulare mult scăzute

4. SINDROMUL JANSEN
- este un sindrom transmis autosomal dominant caracterizat prin condrodisplazie metafizara

5. OSTEOGENESIS IMPERFECTA

6. RAHITISMUL PSEUDOCARENTIAL PRADER
- se diferentiaza de rahitismul carential obisnuit doar prin vitamino D rezistenta

Profilaxia rahitismului

Antenatal

În provilaxia tulburărilor de nutriţie nu este neglijată calitatea regimului de viaţă şi a alimentaţiei. Protocoalele de ingrijire ale copilului ale IOMC în ceea ce priveste profilaxia rahitismului copilului cuprinde urmatoarele:

- expunerea raţională a gravidei la aer şi soare;
- alimentaţia echilibrată din care să nu lipsească sursele naturale de vitamina D şi calciu (să conţină minimum 1200 mg Calciu zilnic)

Doza necesară de Vit.D este de 500 Ui/zi, zilnic, per os, în anotimpul însorit şi de 1.000 Ui/zi în situaţii speciale (alimentaţie carenţată, ultimul trimestru de sarcină coincident cu perioada de iarnă, zone poluate, disgravidie).

In cazurile în care nu se poate conta pe o administrare zilnică, se pot administra 4.000-5.000 UI Vit.D/săptămână, p.o. (alegându-se, spre exemplu, pentru administrare, ziua de duminică în care femeia gravidă este mai puţin ocupată cu treburile gospodăreşti).

Numai dacă nu poate fi asigurată administrarea zilnică orală, şi nici cea săptămânală se recurge la administrarea unui stoss de 200.000 UI Vit. D per os la începutul lunii a VII-a.

Se contraindică administrarea parenterală.

Nu se vor administra stoss-uri mai mari de 200.000 UI vitamina D. Experienţa a dovedit că dozele mari sunt nocive pentru făt.

Post-natal

Regimul de viaţă şi alimentaţia au rol esenţial în profilaxia şi tratamentul rahitismului carenţial, chiar dacă nu sunt suficiente.

Redăm câteva principii care ni se par deosebit de importante:

Alimentaţia exclusiv la sân în primele 5-6 luni de viaţă este optimă.

Înţărcarea este recomandată după vârsta de un an.

Alimentaţia mamei care alăptează trebuie să fie echilibrată şi suplimentată cu vitamina D, în aceleaşi doze ca şi pentru gravide.

Când alimentaţia la sân este imposibilă, după toate eforturile făcute, copilul va primi „formule de lapte pentru sugari"; laptele de vacă, respectiv laptele praf tradiţional, vor fi evitate categoric până la cel puţin 7 luni, preferabil până la un an (amănunte sunt redate în protocolul privitor la alimentaţia sugarului).

Diversificarea alimentaţiei este oportună cel mai devreme în a cincea lună de viaţă, fără a se abuza de făinoase şi introducând, ori de câte ori este posibil, alimente îmbogăţite cu vitamina D, sau cel puţin, pe cele reputate a conţine în mod natural o cantitate mai mare de colecalciferol (de ex.: peştele alb proaspăt; acesta este bogat în acizi graşi înalt polinesaturaţi şi vitamina D şi este util mai ales în alimentaţia copiilor după vârsta de un an). Margarina, chiar cea cu adaos de vitamine A şi D, este de evitat la sugar (are o concentraţie mare de acizi graşi saturaţi), dar de folosit - raţional - la copilul mai mare.

Este deosebit de utilă înlesnirea mişcării active a copilului, din primele ore de viaţă (îmbrăcarea în salopetă sau scutec foarte larg conferă mari avantaje).

Nou-născutul poate fi scos la aer chiar de la vârsta de 1-2 zile, desigur în funcţie de greutatea copilului şi de temperatura ambiantă, ştiind că un sugar sănătos suportă foarte bine tempratura de -10°C în zilele fără vânt şi fără umezeală.

Expunerea la aer se face progresiv: 15-30 de minute până la 3-4 ore în anotimpul rece şi 6, chiar 12 ore vara.

Pentru copiii mai mari de un an este foarte utilă mişcarea în aer liber, cu capul acoperit când soarele este puternic.

Cura helio-marină este recomandată copilului peste un an, cu multe precauţii (fără expunere la soare mai mult de 2-3 ore pe zi, cu capul acoperit, cură optimă de 10-12 zile, fără administrare de vitamina D timp de două săptămâni înainte şi după cură, precum şi în timpul şederii la mare).

Baia/duşul zilnic, stropirile cu apă mai rece care încheie baia, fricţiile cu prosop aspru, masajul şi gimnastica (iniţial pasivă, apoi activă) sunt factori de călire a organismului, de creştere a rezistenţei la infecţii, precum şi de prevenire a rahitismului.

Condiţiile de microclimat nu vor fi neglijate: copiii care locuiesc în camere neaerisite şi întunecoase, ca şi cei din mediu de fumători au mai frecvent rahitism

Suplimentarea alimentaţiei cu vitamina D este obligatorie în prevenirea rahitismului în ţara noatră! Ea este utilă din prima săptămână de viaţă; inclusiv prematurii gavaţi beneficiază de acest aport.

Deficitul tranzitoriu de hidroxilare hepatică a vitaminei D este controversat şi, în orice caz, pentru copilul nou-născut cu o greutate mai mare de 1.500g nu constituie o contraindicaţie a începerii profilaxiei antirahitice din a şaptea, cel mai târziu din a paisprezecea zi de viaţă. De alfel, studii clinice demonstrează că după vârsta de 2-3 săptămâni nu mai poate fi vorba de profilaxia, ci de tratamentul rahitismului care deja a debutat. în plus, la vârsta de nou-născut, diagnosticul este foarte greu de stabilit: în afara unor semne biologice caracteristice (pe care nu le căutăm decât ca excepţie), singurele semne clinice (obligatoriu de căutat!) sunt cele revelatorii pentru hiperexcitabilitatea neuro-musculară.

<u>Doza recomandată,</u> de la vârsta de nou-născut până la 18 luni, este de 500 UI vitamina D zilnic. Creşterea la 1000-1500 UI/zi, pe perioade limitate, este necesară în unele situaţii:

- sugarii mici ale căror mame nu au primit vitamina D profilactic în timpul sarcinii;
- prematurii şi dismaturii, cel puţin în primele luni de viaţă;

- sugarii mici (până la 3-4 luni) născuţi în anotimpul rece;
- sugarii cu îmbolnăviri acute frecvente, precum şi cei cu spitalizări dese/prelungite;
- copiii din medii poluate;
- copiii cu pielea hiperpigmentată;
- cei din condiţii de mediu precare;
- copiii din unele instituţii rezidenţiale (leagăne, case de copii) care se mişcă mai puţin în aer liber, ies mai puţin la soare;
- copiii cu tratament cronic anticonvulsivant (fenitonină, fenobarbital), cu cortizon.

În aceste situaţii se poate ajunge la o doză zilnică de până la 1.500 UI/zi, dar nu mai mult de o lună, apoi se reia cu 400 sau 500 UI, sau această doză alternată la 1-2 săptămâni cu doza de 1000 UI. în general, dozele mai mari de 1.500 Ui/zi sunt terapeutice.

<u>După vârsta de 18 luni</u>, vitamina D se va administra numai în perioadele neînsorite ale anului, în lunile cu litera R (din.septembrie până la sfârşiul lunii aprilie), până la vârsta de 12-15 ani: zilnic 400-500 UI sau la interval de 7-10 zile, câte 4.000-5.000 Ul Vit. D din soluţie uleioasă (Vit.A+D2), p.o.

Numai administrarea fracţionată a Vit. D este fiziologică:
- se asigură o absorbţie bună, mai ales dacă Vit.D se dă în timpul unei mese de lapte;
- nu este solicitat sistemul de transport şi nici cel de activare a Vit.D;
- organele ţintă nu sunt supuse salturilor de adaptare;
- nu există pericolul intoxicaţiei.

<u>Profilaxia stoss</u> este una de excepţie. Nu se recomandă administrarea injectabilă, mai ales la gravide. Experienţa medicilor englezi de acum câteva decenii este grăitoare: injectarea a 600.000 UI Vit.D la femeia gravidă a avut drept urmare înregistrarea la sugar a unei „epidemii" de stenoză aortică. Ateromul la adult, exprimat de o modificare a fibrelor elastice, este demonstrat a fi datorat dozelor crescute de Vit.D.

Profilaxia cu doze stoss este rezervată exclusiv populaţiilor marginale, care scapă grav supravegherii medicale. De fapt, noncomplianţa populaţiei, ca fenomen majoritar, este socotită astăzi ca fiind un eşec al medicului de familie în relaţionarea cu familia. în astfel de cazuri se recurge la administrarea a 200.000 UI de Vit.D per os, la 2-4-6-9-12-18 luni.

De la vârsta de 18 luni până la 6 ani recomandăm 400.000-600.000 UI vitamina D /an în doze de 200.000-400.000 UI vitamina D într-o administrare orală de 200.000 UI în luna I-II şi eventual repetată în luna III-IV.

De la 7 ani până la 12-15 ani (limita este stabilită de momentul scăderii ritmului de creştere), 200.000-400.000 UI vitamina D într-o administrare orală de 200.000 UI luna I-II şi eventual repetată în luna III-IV.

Şi la aceste vârste stoss profilaxia rămâne rezervată numai cazurilor de excepţie şi în orice caz este <u>contraindicată forma injectabilă</u>. în afara unor situaţii bine codificate: malabsorbţii şi diarei cronice.

Dezavantajele administrării injectabile a vitaminei D sunt multiple:
- agresivitate pentru copil;
- există riscul transmiterii virusului hepatitei B, C şi a HIV (nu în toate zonele ţării există, la discreţie, seringi şi ace de unică folosinţă);
- metabolismul vitaminei D administrate intramuscular nu este cel fiziologic: o parte din vitamină rămâne la locul injecţiei, altă parte porneşte spre zonele de activare pe care le solicită brusc. Eliberarea vitaminei D este foarte inegală; nu respectă cerinţele homeostaziei; exista pericolul hipocalcemiei reactive imediate, cu apariţia convulsiilor, precum şi riscul intoxicaţiei cu vitamină D;
- poate contribui la apariţia retracţiei de cvadriceps.

<u>Administrarea de calciu</u> în profilaxia rahitismului nu este necesară dacă alimentaţia copilului conţine minimum 500 ml lapte pe zi.

Tratamentul rahitismului (conform protocoalelor de ingrijire ale copilului IOMC)

Apariţia semnelor de rahitism carenţial impune trecerea de la dozele profilactice de vitamină D la o schema terapeutică şi la administrarea concmitentă de calciu.

Obiectivele tratamentului:

- Prevenirea sau corectarea deformărilor scheletice rahitice şi a hiperparatiroidismului reactiv;
- Prevenirea şi corectarea hipocalcemiei şi a simptomelor legate de aceasta (tetanie până la moarte subită);
- Asigurarea creşterii şi dezvoltării normale;

Aplicarea unor doze de Vit.D care să asigure efectul terapeutic, evitând apariţia efectelor adverse ca hiprcalcemie, hipercalciurie, cu consecinţe importante, imediate şi tardive. Tratamentul va fi individualizat în funcţie de patogenie şi severitate.

Regimul de viaţă şi alimentaţia sunt foarte importante şi în terapia rahitismului declanşat, ca şi în prevenirea acestei boli.

Alături de cele expuse mai sus referitor la profilaxie, adăugăm:

- Copilul cu rahitism evolutiv nu va fi încurajat să stea în şezut precoce, nici să se ridice în picioare şi să meargă, până la stabilizarea bolii;
- Se recomandă purtarea de ghete cu susţinător plantar, sau, când se poate, picior gol, până la vârsta de 3 ani;
- Persistenţa piciorului plat după vârsta de 1 1/2 ani, reclamă fie numai corectare cu ajutorul gimnasticii, fie consult de specialitate pentru recomandarea corecţiei;
- Persistenţa unor deformări osoase mari, în special ale membrelor inferioare, după vârsta de 2 ani, obligă la consult interdisciplinar cu specialistul ortoped.

Scheme orientative de tratament

Iniţierea tratamentului presupune existenţa a cel puţin două semne clinice caracteristice. Investigaţiile biologice şi radiologice se impun doar în caz de:

- diagnostic incert,
- forme grave de rahitism,
- lipsa de răspuns la dozele terapeutice uzuale de vitamina D

I.O.M.C. recomandă câteva sche-me de tratament cu vitamina D şi cu Calciu, în funcţie de forma clinică:

Forme uşoare şi medii: administrarea zilnică, orală, a câte 2.000-4.000 U.I. Vit.D, 6-8 săptămâni, cu revenire la dozele pofilactice (în general încă 6 luni câte 1.000 Ui/zi).

Forme grave, cu hipocalcemie manifestă (convulsii) şi copii cu malabsorbtie: administrarea a 3 doze stoss a câte 100.000 UI Vit.D2 sau D3 i.m., la interval de 3 zile, apoi o dpză de 200.000 UI după 30 zile p.o. sau i.m. Această variantă, dar cu administrare în totalitate p.o., este de folosit chiar şi în cazurile uşoare şi medii, numai la populaţiile necooperante.

După 30 de zile se revine la dozele profilactice, când răspunsul este bun.

Tratamentul rahitismului presupune şi <u>administrarea de Calciu:</u> 50-80 mg/Kg/zi calciu - 3-4 săptămâni în formele comune, 6-8 săptămâni în formele hipocalcemice. Doza uzuală este de 500 mg (1 comprimat de Ca lactic sau 5 ml Ca gluconic 10%), p.o. zilnic până la vârsta de 5 ani şi 1000 mg/zi la copii mai mari.

Fomele uşor absorbabile, bogate în calciu elemental şimai bine acceptate de copil sunt: calciu lactic, calciu gluconic.

În hipocalcemii severe, diagnosticate adesea după crize de convulsii, se impune tratament cu doze mari de calciu, administrate iniţial în perfuzie, apoi p.o. (20 mg Calciu elemental, respectiv 2 ml Calciu gluconic 10% pentru fiecare Kg de greutate, zilnic, timp de 6-8 săptămâni, uneori mai mult, la recomandarea specialistului).

Nu se recomandă niciodată în tratamentul rahitismului carenţial comun:

- AT 10-Tachistin
- 25 OH - colecalciferol 1,25 - (OH)2 - colecalciferol

În cursul profilaxiei rahitismului, dar mai ales al tratamentului, se va urmări cu atenţie apariţia eventualelor semne de supradozare: inapetenţă, vărsături, polidipsie şi poliurie, constipaţie, agitaţie/apatie. Dacă există posibilitatea se va determina şi calciuria/24 ore; în cazul în care este > 5mg/kg/zi, traducând un supradozaj de Vit.D, iar calcemia este > 10,5mg/dl, se impune întreruperea de urgenţă a oricărui aport de Vit.D, suprimarea calciului medicamentos şi reducerea la minimum a alimentelor bogate în calciu, evitarea expunerii la soare. Este necesar ca diagnosticul de hipervitaminoză D să fie confirmat de o unitate spitalicească. Tratamentul este adesea o urgentă.

Dacă părintele uită mai multe zile să administreze copilului picăturile de Vitamina D profilactic, nu există riscul de rahitism. Mai gravă este supradozarea, mai ales când preparatele de Vit.D sunt prescrise de mai mulţi medici.

Dacă rahitismul continuă să evolueze după aplicarea completă a uneia din schemele terapeutice, este de evaluat dacă:

- tratamentul a fost corect aplicat;
- preparatul folosit este activ sau nu (perioadă lungă de la fabricare, condiţii necorespunzătoare de păstrare);
- particularităţile terenului care conduce la metabolizarea necorespun-zătoare a Vit.D; există factori genetici (receptori de vitamina D) care explică manifestările clinice de gravitate variabilă la copii supuşi aceloraşi carenţe.

Pentru precizarea diagnosticului, cazurile cu rezistenţă reală sau aparentă la Vit.D vor fi îndreptate către unităţi spitaliceşti cu posibilităţi de investigaţii suplimentare.

Efectele tratamentului

- Ameliorarea semnelor clinice în 2-4 săptămâni;
- Normalizarea biochimică - 2-4 săptămâni (fosforul sanguin creşte cu 0,5mg/dl faţă de valoarea iniţială în 3-6 zile);
- Normalizarea sau ameliorarea radiologică în 3-6 săptămâni;
- Vindecare:
    - o fără sechele;
    - o cu defect în remanierea osoasă;
    - o lărgirea metafizară în formă de „flacon Erlenmeyer";
    - o incluzie de ţesut condroid în apropierea liniei de osificare, migrând spre diafiză;
    - o incurbare diafizară cu concavitate internă sau externă, lăgirea şi pro-eminarea condilului tibial intern bilateral (asemnător bolii BLOUNT).
    - o macrocranie persistentă;
    - o în general, deformări osoase mari, mergând până la nanism rahitic.

În cazul vindecării cu defect, se încearcă, după vârsta de 1 an, cura heliomarină şi, după vârsta de 3-5 ani, corecţia ortopedică.

În vederea evaluării corecte a tratamentului este obligatoriu să se consemneze în fişa copilului exact şi de fiecare dată:

- tipul de preparat de vitamină D folosit,
- doza şi calea de administrare

COMPLICAŢII

Mai frecvente sunt:

- infecţiile respiratorii şi îndeosebi bronhopulmonare
    - o de gravitate variabilă
    - o cu tendinţa de a recidiva
    - o antibioterapia nu duce la vindecare completă a complicaţiilor pulmonare - dacă nu asociem trat. curativ al rahitismului.
- hipocalcemia - produce manifestări convulsivante ca şi laringospasm şi alte manifestări de tetanie.

EVOLUŢIE

Netratat rahitismul carenţial comun poate avea consecinţe severe:

- creşterea morbidităţii şi mortalităţii infantile prin infecţii şi complicaţii severe neinfecţioase
- instalarea de deformaţii osoase severe , cu sechele funcţionale redutabile (coxa vara, genu varum. genu valgum, femora vara, genu recurvatum).
- apariţia fracturilor pe os patologic;
- perturbarea creşterii stăturale , instalarea hipostaturii.
- apariţia unei anemii de tip particular (anemia cu mielemie a sugarului rahitic, cu elemente de mielofibroză şi focare de hematopoeză extramedulară, anemia von Jaksch. Hayem, Luzet).

Depistarea corectă, tratamentul medicamentos adecvat favorizează evoluţia bună a cazurilor de rahitism carenţial.

PROGNOSTIC

In ceea ce priveşte prognosticul sunt de făcut urmă-toarele sublinieri:

- profilaxia corectă a manifestărilor rahitice reprezintă cel mai bun factor de prognostic în rahitismul carenţial.
- diagnosticarea precoce a bolii şi tratamentul corect sunt condiţii care exteriorizează prognosticul în general mai bun al rahitismului carenţial.
- excepţii de la prognosticul în general favorabil al rahitis-mului carenţial sunt:
  - cazurile complicate cu infecţii bacteriene (pulmonare şi optice);
  - cazurile complicate cu alte carenţe nutriţionale;
  - tetanie rahitogenă şi în special, laringospasm ui ca manifestare a acesteia.
  - cazurile diagnosticate şi tratate tardiv (rezultatul final este asemănător cu acela din rahitismele vitamino-D-rezistente : deformări osoase severe, greu corectabile, disabilitate importantă, hipostatiiră.

BIBLIOGRAFIE

1. Yasuda T. [Rickets]. *Clin Calcium*. Jan 2009;19(1):109-16.
2. Xiang W. [Review of progresses în prevention and treatment of vitamin D deficiency and rickets în childhood]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. Mar 2008;46(3):195-7.
3. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency în infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. Nov 2008;122(5):1142-52.
4. Do TT. Clinical and radiographic evaluation of bowlegs. *Curr Opin Pediatr*. Feb 2001;13(1):42-6.
5. Kottamasu SR. Metabolic Bone Diseases. In: Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, eds. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging. 10th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2004: 2242-2253.
6. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia. In: Resnick D, Bralow L, eds. Bone and Joint Imaging. *2nd ed*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co;1996:511-24.
7. Renton P. Radiology of rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Hosp Med*. May 1998;59(5):399-403.
8. Protocoale în ingrijirea copilului: Institutul pentru ocrotirea mamei şi copilului “Alfred Rusescu”.
9. Esential în pediatrie; Eugen Ciofu, Carmen Ciofu, Ed. Amaltea, 1997

V.3. ANEMIA FERIPRIVĂ

INGRID MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Definiţie: stare patologica de tulburare a hemoglobinsintezei, consecutiva scaderii capitalului global de Fe al organismului, exprimata dpdv. hematologic prin anemie hipocroma (HEM<27pg, CHEM< 30%) si/sau microcitara (VEM<80 m^3).

Etiopatogenie: necesarul de Fe al organismului în copilarie este de 0,5- 1mg/kg/zi şi este asigurat prin aport exogen alimentar, cu exceptia sugarului în primele 4-6 luni de viata, care foloseste Fe din rezerve. Eficienta de absorbtie a Fe este de 10-20%, deci aportul alimentar necesar zilnic este de 8-10 mg Fe elemental. (absorbţia Fe din laptele uman este de 50%).

Capitalul de Fe la naştere este de 250-300 mg, din care 175mg – Fe heminic, 30-50mg – Fe de rezerva, 15 mg – Fe tisular, 0,5-0,7 mg Fe seric. Ponderea sa majora este de provenienta materna, fiind transportat activ transplacentar, aprox. 0,5 mg/zi în primul trimestru de sarcina, ajungand la 3-4 mg/zi în ultimele 70-80 zile de sarcina. Ligatura tardiva a cordonului ombilical suplimenteaza cu 40-50 mg capitalul de Fe.

Fe feros şi Fe heminic se absoarbe la nivelul intestinului subtire (10%), fiind transferat, prin intermediul apoferitinei celulei epiteliale intestinale sub forma de Fe feric, spre polul vascular al celulei; de aici, transferina îl transporta spre eritroblasti şi spre depozite. O cantitate minima de Fe se pierde zilnic (1-1,5 mg), la care se adauga o pierdere menstruala lunara de 35 ml sânge (5-10 mg Fe).

Alimentaţia lactata este săracă în Fe (1,5 mg/l în l.u. şi 1 mg/l în l.v.). Fe din laptele uman, legat de o lactoglobulina specifica de specie, se absoarbe într-un mare procent, în timp ce Fe din laptele de vaca., legat de o lactoglobulina heterospecifica se absoarbe doar partial. Rezervele de Fe ale nou-născutului la termen se epuizeaza în primele 4-6 luni, sugarul ramanand tributar aportului exogen de Fe alimentar (diversificarea alimentaţiei). în lipsa acestei suplimentari apare anemia “fiziologica” a sugarului.

Mecanismele principale (factori de risc) ce stau la baza aparitiei anemiei feriprive a copilului, sunt:

- insuficienta rezervelor de Fe constituite prenatal: prematuri, dismaturi; gemeni; hemoragii neonatale/transfuzii feto-fetale sau feto-materne intrauterine – transfuzorul; carenta materna: multipare, sarcini prea apropiate, mame anemice; ligatura precoce a cordonului ombilical.
- aportul exogen insuficient de Fe;
- malabsorbtia intestinasa a Fe;
- pierderile crescute de Fe;
- necesar sporit de Fe.

Grupe de risc:

-sugari: prematuri, dismaturi, gemeni, malnutriti, infectati, institutionalizati.

-copii mari: encefalopati, pica, menstre abundente, creştere accelerata staturo-ponderala (pubertate).

Etiologie:

1. Rezerve martiale insuficiente la naştere;
2. Aport deficitar

-alimentaţie lactata prelungita;

-diversificare tardiva;

-alimentaţie artificiala (l.v. – aport scăzut < 1 mg/zi) ;

-exces de fainoase;

-dificultati de alimentaţie.

3. Deficit de absorbtie

-globala: aclorhidrie, gastrita atrofica, celiakie, mucoviscidoza, intoleranţa la dizaharide, parazitoze intestinale, rezectii intestinale, diarei trenante severe, factori inhibitori în alimentaţie (fitati, fosfati, carbonati) sau absenta unor factori reducatori (acid ascorbic, acizi biliari, HCl, fructoza).

-Selectiva pentru Fe : Riley.

4. Tulburari de transport

-a/hipotransferinemia congenitala/ dobandita (sdr. nefrotic);

-disproteinemii.

5. Pierderi prin sângerari repetate

-hernia diafragmatica;

-parazitoze intestinale;

-intoleranţa la proteina l.v.;

-boala ulceroasa, ulcerul diverticulului Meckel;

-epistaxis recidivant;

-hematurie recidivanta;

-menstre abundente;

-tulburari cronice de hemostaza;

-ulceratii rectale;

-boala hemoragica a nou-născutului prost compensata;

-medicamente: AINS, prednison, chelatori de Fe: pansamente gastrice, KCl, antimitotice.

6. Necesităţi crescute de Fe

-prematuri, dismaturi;

-gemeni;

-mcc cianogene;

-creştere accelerata;

-pubertate;

-sarcina, lactatie.

7. Deturnarea Fe

-infecţii;

-stări inflamatorii cronice;

-hemosideroza;

-colagenoze;

-neoplazii.

8. Pseudocarente

Fe prezent în cantitate suficienta, dar nu participa la eritropoieza.

Carenta de Fe se insoteste de tulburari metabolice şi functionale celulare complexe, la nivelul diferitelor organe şi sisteme: hematologice, digestive, neuropsihice, cardiace, cutaneo mucoase, imunologice şi osoase.

Secventialitatea anomaliilor hematologice antrenate de deficitul de Fe:

-compensarea deficitului prin imobilizarea progresiva a rezervelor, cu scăderea consecutiva a feririnei serice;

-epuizarea rezervelor cu scăderea Fe seric circulant;

-afectarea sintezei intracitoplasmatice de hemoglobina în eritroblasti cu antrenarea unei microcitoze;

-deteriorarea progresiva a hemoglobinosintezei, prin indisponibilitatea Fe şi aparitia hipocromiei;

-scurtarea duratei de viata a eritroblastilor alterati, cu scăderea regenerarii medulare şi rasunet tardiv asupra nr. de hematii.

Tablou clinic

Anemia feripriva afecteaza, cel mai frecvent, grupa de vârsta 3 luni-2 ani, debutul situandu-se, cel mai frecvent, în al doilea trimestru de viata pentru sugarul născut la termen şi în primul trimestru pentru prematuri.

Simptomatologia se grupeaza în trei categorii:

A. prima, determinata de dezordinea primara, cauza anemiei feriprive;

B. a doua se coreleaza cu anemia (mai puţin cu severitatea ei şi mai mult cu ritmul de instalare a acesteia (în anemia cu instalare lenta, reactiile adaptative pot scuti bolnavul de acuze subiective, în cea cu instalare rapida apar: paloare, oboseala, iritabilitate, instabilitate psihomotorie, palpitatii, dispnee, uneori splenomegalie moderata sau sdr. febril sau subfebril de etiologie neprecizata).

C. simptome cauzate de deficitul de Fe tisular:

-tulburari de creştere (mai ales creşterea ponderala);

- modificari cutaneo-mucoase: displazie unghiala, koilonichie (unghii în forma de lingura), glosita atrofica, stomatita angulara, disfagie (sdr. Plummer Vinson) – consecutiva glositei atrofice şi anomaliilor esofagiene, tulburari gastrointestinale (gastrita atrofica insotita de aclorhidrie histaminorefractara, atrofia mucoasei duodeno-jejunale, cu malabsorbtie pentru xiloza, lipide, vit. A, hemoragii oculte).

- pica (pagofagie, geofagie, ingestie de praf, caramida etc.) – corectabila la administrarea medicamentoasa de Fe.

- anomalii musculare: scăderea performantelor fizice, prin hipoxia anemica şi deficitul în enzime cu continut în Fe.

- alterari comportamentale: iritabilitate, tulburari de atentie şi memorie, scăderea performantelor scolare, spasmul hohotului de plans.

- manifestari cardio-vasculare: tahicardie, hipertrofie miocardica, creşterea volumului plasmatic – prin hipoxie şi deficit tisular de Fe.

- deficit imunitar – prin scăderea ponderii limfocitelor T, a capacitatii de fagocitoza şi pierderea intestinala de imunoglobuline.

- nanism, hepatosplenomegalie, depigmentari cutanate – rare.

Examene paraclinice

- afectarea seriei roşii, în urmatoarea ordine cronologica:

1. microcitoza adaptativa (VEM<70m^3 sub 2 ani, <73m^3 între 2-5 ani, <80m^3 peste 12 ani) ; anemia şi hipocromia sunt absente.

2. scăderea concentratiei de Hb, cu hipocromie concomitena (HEM< 27pg, CHEM< 30%); afectarea nr. De hematii lipse ;te.

3. scăderea nr. de hematii, alterarea morfologiei eritrocitare (anulocite, hematii în “ semn de tras la tinta”); reticulocite - normal sau devieri minore în plus sau minus ; usoara granulocitopenie şi trombocitoza în formele severe.

- maduva osoasa se caracterizeaza prin hiperplazie moderata, predominant eritroblastica, cu aparitia eritroblastilor feriprivi (mici, cu contur neregulat, zdrentuit), diseritropoieza (cariorexis, multinuclearitate, fragmentare nucleara). Hemosiderina lipseste din celulele reticulare, sideroblastii scad sub 10%. Coloratia pentru Fe a frotiului medular este testul diagnostic cel mai fidel.

- Fe seric< 50mg/100ml;

- CTF peste 500mg/100ml;

- indicele de saturare a transferinei scade sub 15-20% (VN – 20-45%).

- Feritina serica – oglinda fidela a rezervei de Fe – scade sub 10ng/ml (VN – 30-142 ng/ml).

- explorari digestive: aclorhidria, alterarea testului cu D-xiloza, malabsorbtia vit. A.

- examen radiologic: ingrosarea corticalei oaselor lungi şi late.

- studii de ferokinetica cu ^{59}Fe: clearance plasmatic crescut, turnover accelerat al Fe plasmatic, incorporare şi utilizare mai mare a ^{59}Fe.

Forme clinice

1. Anemia feripriva nutritionala – cea mai frecventa; debut dupa 4-6 luni la sugarul născut la termen, dupa 1-3 luni la prematur, consecinta aportului inadecvat de Fe; acelaşi mecanism este incriminat şi în aparitia clorozei tinerelor fete, la care se adauga pierderile menstruale de Fe.

2. Anemia prematurului – survine precoce, în primele 7-10 săptămâni de viata, cauzata de scurtarea varstei gestationale; nu este o anemie feripriva

3. Anemia posthemoragica cronica – reversibila sub feroterapie în condiţiile rezolvarii manifestarilor hemoragice. Hemoragia digestiva (hernie hiatala, ulceratii gastroduodenale, diverticulita, parazitoze intestinale etc.), menoragia, epistaxisul repetat, hemoglobinuria parxistica nocturna etc, sunt cauzele unei balante negative a Fe, ce induc initial o stare sideropenica, apoi o anemie feripriva manifesta.

4. Anemia feripriva din alergia la laptele de vaca – controversata; consecinta a enteropatiei exsudative şi hemoragice, indusa de alergia la proteinele laptelui de vaca.

5. Hemosideroza pulmonară – rara, primara sau secundara (pneumopatie hemoptoica cronica, stenoza mitrala, distrofie constitutionala a tesutului elastic, LES, poliarterita nodoasa, granulomatoza Wegener, PTI, sdr. Goodpasture, artrita reumatoida etc.) se defineste prin hemoragie pulmonară intraalveolara recidivanta. Determina o anemie hipocroma hiposideremica severa, consecutiva sechestrarii importante şi ireversibile de Fe hemosiderinic în sectorul pulmonar, pe de alta parte, tablou de insuficienta respiratorie cronica progresiva, secundara fibrozei pulmonare evolutive. Biologic: anemie feripriva grava+ prezenta în sputa a hemosiderinei macrofagice. Examenul radiologic pulmonar evidentiaza imagine caracteristica de infiltratie pulmonară alveolara microgranulica şi fibroza perihilara, ± adenopatie hilara. Testele functionale respiratorii releva o insuficienta functionala restrictiva. Explorarea cu ^{59}Fe evidentiaza acumularea pulmonară a radioactivitatii, ca dovada a sechestrarii pulmonare a acestuia. Anemia este progresiva, cu ameliorare tranzitorie la feroterapie şi transfuzii. Corticoterapia şi medicatia imunosupresoare asigura ameliorari episodice, fara a influenta notabil prognosticul sever al bolii.

6. Anemia nutritionala cu hiposideremie şi hipocupremie – apare la sugarul cu malnutritie severa, asociaza anemie, retard psihomotor şi staturo-ponderal importanmt, neutropenie. în patogenia ei este evocata tulburarea sintezei de ceruloplasmina (sdr. Menkes); tratament: feroterapie + sulfat de Cu.

Diagnostic pozitiv

- confirmarea diagnosticului de anemie: Hb ¯, ± Ht¯, nr. hematii ¯;
- caraterizarea morfologica: hipocroma, microcitara;
- dovedirea naturii feriprive a dezordinii hematologice: Fe seric ¯, CTF , indice de saturare a transferinei ¯, feritina serica ¯, reactia Perls medulara negativa.
- proba terapeutica cu preparate de Fe – criza reticulocitara la 5-7 zile, normalizarea parametrilor eritrocitari.

Diagnosticul diferential se impune cu alte anemii hipocrome:

- hemoglobinopatii (sdr. talasemice, hemoglobinopatiile E, C, hemoglobinuria paroxistica nocturna);
- blocaj al sintezei hemului prin medicamente sau toxice;
- anemii sideroblastice congenitale şi dobandite;
- anemii hipocrome din dezordini cronice (infecţii, boli de colagen, neoplazii etc.).
- Diferentierea anemiei feriprive de talasemie se face pe baza criteriilor morfologice: hipocromia f. accentuata, microcitoza şi anizocitoza mai importante, prezenta de eritrocite cu punctatii bazofile, hiperreticulocitoza şi eritroblastoza, ca şi electroforeza patologica a Hb pledeaza pentru talasemie.
- Diferentierea a.f. de anemiile inflamatorii este dificila, tabloul hematologic fiind identic; scăderea CTF şi prezenta excesiva de Fe în macrofagele medulare permit diferentierea.
- Anemiile sideroblastice – rare în pediatrie, prezinta un martor citologic specific – eritroblastul inelar + Fe plasmatic şi eritroblastic crescute.

- Atransferinemia congenitala – anemie hipocroma microcitara severa, cu debut neonatal, se diferentiaza de a.f. prin absenta aproape completa a Fe plasmatic în discordanta cu hemosideroza tisulara.

Tratament

Profilaxia anemiei feriprive are în vedere:

- alimentaţia corecta şi tratamentul anemiei feriprive a gravidei;
- ligatura tardiva a cordonului ombilical (creste cu 40-50 ml capitalul de Fe);

alimentaţia corecta a sugarului, cu preferarea alimentaţiei naturale în primul trimestru şi diversificarea sa precoce (mai ales la cei alimentaţi artificial), corecta, cu preparate alimentare cu continut crescut de proteine animale şi implicit de Fe;

-suplimentarea aportului de Fe prin preparate alimentare (cereale, l. praf) fortifiate cu Fe sau prin preparate medicamentoase, asigurand o doza de 1-2mg/kg corp/zi la grupele de sugari cu risc crescut pentru anemia feripriva (prematuri, gemeni, malnutriti, sugari alimentaţi artificial, cu tulburari digestive trenante sau cu infecţii repetate); se evita administrarea Fe la prematuri sub 2 luni, mai ales în lipsa unei suplimentari adecvate cu vit. E, din cauza riscului declansarii unei anemii hemolitice prin picnocitoza.

Tratamentul curativ

Mijloace terapeutice: masuri dietetice, medicamentoase, terapie transfuzionala.

Obiective:

-corectia anemiei;

-reconstituirea rezervelor de Fe;

-inlaturarea cauzei sideropeniei.

Principii:

- feroterapia este indispensabila (singura eficienta), calea de electie fiziologica fiind cea orala; necesarul recomandat este de 3-6 mg/kg corp/zi; tinand cont de toleranţa defectuoasa a preparatelor de Fe administrate per os, cantitatea maxima pe doza se limiteaza la 50-100 mg Fe^{++}, iar doza pe 24h la 100-300mg.; durata feroterapiei este de 3-5 luni (min. inca 6-8 săptămâni dupa corectarea constantelor hematologice, pentru asigurarea reconstituirii rezervelor martiale).
- tratamentul etiologic se impune pentru rezolvarea definitiva a afecţiunii (corectarea greselilor alimentare, tratamentul bolilor digestive, inlaturarea cauzelor de sângerare prelungita.
- transfuziile de masa eritrocitara se rezerva formelor severe (Hb< 4-5g/100ml), cu simptomatologie hipoxica evidenta.

Tratamentul dietetic al anemiei feriprive

- alimentaţie naturala (desi cu continut scăzut de Fe, rata de absorbtie a Fe din l.u. este 50%, fata de 12% din l.v.).
- evitarea introducerii prea precoce (sub 4-5 luni) a alimentelor solide, cu efect nefavorabil asupra absorbtiei Fe.
- cand alimentaţia naturala nu e disponibila, alimentaţia artificiala - cu preparate de l. praf fortifiate cu Fe.
- diversificarea cu preparate de carne (rata de utilizare a Fe de 20 de ori mai buna decat din vegetale), cereale, pireuri de fructe şi legume fortifiate cu Fe;
- evitarea excesului de fitati, fosfati şi saruri de calciu, cu efect inhibant asupra absorbtiei Fe.

Preparate medicamentoase pentru combaterea anemiei feriprive

1. pentru administrare orala: saruri feroase solubile (sulfat, gluconat, fumarat, aspartat, succinat), cu un continut de 20-30% Fe elemental şi o rata de utilizare a Fe crescuta; se administrează între mese, pentru evitarea inhibitiei absorbtiei de catre fitati sau fosfati. Efecte adverse: dureri epigastrice, varsaturi, diaree sau constipatie; rar, intoxicatia cu Fe, manifestata prin: hematemeza, melena, tahicardie, tahipnee, hipotensiune, convulsii, coma. Tratament: intreruperea administrarii de Fe, spalatura gastrica cu apa bicarbonatata, chelatori de Fe (desferioxamina), sutinerea functiilor vitale.

2. pentru administrare parenterala: fier-dextran, fier- sorbitex, fier polimaltozat, contin Fe feric, lent absorbabil de la locul injectiei şi utilizabil pentru hemoglobinsinteza timp de 3-4 săptămâni. Doza totala se calculeaza dupa formula:

(Hb necesară –Hb bolnavului) x 80 x 3,4 x1,5

unde volumul de sânge este 80ml/kg corp, 3,4 este continutul în mg de Fe al unui gram de Hb şi 1,5 este factorul de corectie pentru asigurarea refacerii Fe de rezerva; practic, doza totala este deficitul de Hb x G x 4. Aceasta doza se administrează fractionat:

-25mg/doza, sub 5 kg;
-50mg, între 5-10 kg;
-100 mg,

administrarea se face profund i.m., în Z, schimband de fiecare data locul injectiei, ritmul fiind de o injectie la 2-3 zile interval.

Indicaţii (restranse):
-intoleranţa digestiva absoluta;
-deficit de absorbtie a Fe;
-afecţiuni digestive ce contraindica terapia per os: boala ulceroasa, RCUH;
-inconsecventa şi indisciplina la tratament a pacientului;
-deficit de Fe deosebit de sever (Hb<5-6 g/dl) necorectabil prin dozele tolerate per os.

Reactii adverse:
-reactii generale: reactie anafilactica, adenosplenomegalie reactionala, febra, hTA, bradicardie, sdr. artralgic şi mialgic, cefalee, varsaturi, sdr. urticarian;
-reactii locale: durere locala, tromboflebita, impregnatie pigmentara cutanata, fibrosarcom.

Continutul în Fe al diferitelor preparate medicamentoase

Medicament	Forma de prezentare	Substanta activa	Concentratie de Fe elemental
Ferro-gradumet	Tablete 525mg	Sulfat feros	20%
Ferrum Hausmann	Sirop	Complex de hidroxid feric – dextrina	30%
Fier polimaltozat	Fiole 100mg/2ml	Hidroxid feric polimaltozat	30%
Jectofer	Fiole 650mg/2ml	Fe-sorbitol – acid citric - dextrina	15%

BIBLIOGRAFIE

1. Sherry B, Mei Z, Yip R. Continuation of the decline în prevalence of anemia în low-income infants and children în five states. *Pediatrics*. Apr 2001;107(4):677-82.
2. Graham EA. The changing face of anemia în infancy. *Pediatr Rev*. May 1994;15(5):175-83; quiz 184.
3. Ohls RK. Evaluation and treatment of anemia în the neonate. In: Christensen RD, Fletcher J, eds. *Hematologic Problems în the Neonate*. WB Saunders Co; 2000:137-69.
4. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Harcourt Health Sciences; 1998:375-84.
5. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am*. Jun 1996;43(3):599-622.

V.4. OBEZITATEA

Alina/Costina Luca

Obezitatea este cea mai întâlnită tulburare de nutriţie în ţările lumii dezvoltate precum şi în cele în curs de dezvoltare

Astăzi obezitatea reprezintă o problemă medicală şi socială, atingând proporţii epidemice la nivel mondial. În contextul general al tendinţei mondiale de creştere a frecvenţei obezităţii, obezitatea copilului a dobândit în ultimii ani un interes tot mai larg, reprezentând tema de cercetare a multor studii epidemiologice.

Statisticile privind obezitatea în rândul copiilor români sunt din ce în ce mai îngrijoratoare. Un studiu al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii arată că Romania se află pe locul trei în Europa în ceea ce priveşte obezitatea în rândul copiilor. Ea generează ample consecinţe asupra sănătăţii, influenţând în acelaşi timp atât aspectul fizic al copilului, cât şi starea lui psihică. Puţini părinţi înţeleg gravitatea fenomenului şi de foarte puţine ori este asociat cu drama biologică a viitorului adult.

Definiţie

Obezitatea se defineşte ca un exces ponderal mai mare de 20% sau peste 2 deviaţii standard sau înafara percentilei 95, prin raportarea la greutatea medie normală pentru vârstă, talie şi sex.

Se disting două mari forme de obezitate:

- **Obezitatea primară a copilului:** este cea mai frecventă formă (90% din cazurile de obezitate), este idiopatică şi astfel de cazuri necesită identificarea factorilor declanşatori în rândul factorilor de mediu, în particularităţile familiare, sociale sau culturale. Importanţa patologică în aceste cazuri este determinată de complicaţii tardive ale acesteia.
- **Obezitatea secundară** este rar întâlnită (sub 10% din cazuri), are un substrat organic definit, fiind un simptom concomitent sau consecutiv unei afecţiuni de bază independente. Diagnosticul diferenţial între aceste două forme de obezitate este dificil de efectuat.[1]

Pentru aprecierea obezităţii se utilizează cântărirea şi măsurarea taliei, circumferinţei abdominale, precum şi stabilirea unor indici antropometrici. Datele obţinute prin aceste măsurători trebuiesc raportate la valorile normale pentru vârstă şi sex.

Definirea obezităţii pe baza unor indici antropometrici (tabel 1)

Tabel 1. Definirea obezităţii pe baza unor indici antropometrici

Indice	Suprapondere	Obezitate
Greutatea medie pentru talie	>110%	>120%
Greutatea raportată la înălţime	>percentila 85	>percentila 95
Pliu cutanat(triceps)	>percentila 85	>percentila 95
Indicele ponderal(IP)(kg/m3)	>percentila 85	>percentila 95

Pentru formularea unei definiţii acceptabile şi universal valabile s-a finalizat recent un studiu multicentric de evaluare a IMC în scopul stabilirii valorilor care delimitează supraponderabilitatea şi obezitatea la copil. Acest studiu s-a desfăşurat în Statele Unite ale Americii, Anglia, Brazilia, Ţările de Jos, Singapore şi Hong Kong şi a cuprins urmărirea Indicelui de Masă Corporală de la naştere până la vârsta de 25 de ani a 97.876 tineri şi 94.851 tinere.[9] Centrul pentru Controlul şi Prevenţia Bolilor

(The Center for Disease Control and Prevention (CDC)), USA, a comunicat în anul 2000 noile grafice privind masurarea IMC în funcţie de vârstă la copil (tabel 2).[1]

Tabel 2. Normograma IMC în raport cu sexul şi vârsta copilului (Cole et al 2000)

	Valoarea IMC care defineşte Supraponderea Percentila 85		**Valoarea IMC care defineşte Obezitatea Percentila 95**	
vârsta (ani)	**Fete**	**Baieti**	**Fete**	**Baieti**
2.0	18.02	18.41	19.81	20.09
2.5	17.76	18.13	19.55	19.80
3.0	17.56	17.89	19.36	19.57
3.5	17.40	17.69	19.23	19.39
4.0	17.28	17.55	19.15	19.29
4.5	17.19	17.47	19.12	19.26
5.0	17.15	17.42	19.17	19.30
5.5	17.20	17.45	19.34	19.47
6.0	17.34	17.55	19.65	19.78
6.5	17.53	17.71	20.08	20.23
7.0	17.75	17.92	20.51	20.63
7.5	18.03	18.16	21.01	21.09
8.0	18.35	18.44	21.57	21.60
8.5	18.69	18.76	22.18	22.17
9.0	19.07	19.10	22.81	22.77
9.5	19.45	19.46	23.46	23.39
10.0	19.86	19.84	24.11	24.00
10.5	20.29	20.20	24.77	24.57
11.0	20.74	20.55	25.42	25.10
11.5	21.20	20.89	26.05	25.58
12.0	21.68	21.22	26.67	26.02
12.5	22.14	21.56	27.24	26.43
13.0	22.58	21.91	27.76	26.84
13.5	22.98	22.27	28.20	27.25
14.0	23.34	22.62	28.57	27.63
14.5	23.66	22.96	28.87	27.98
15.0	23.94	23.29	29.11	28.30
15.5	24.17	23.60	29.29	28.60
16.0	24.37	23.90	29.43	28.88
16.5	24.54	24.19	29.56	29.14
17.0	24.70	24.46	29.69	29.41
17.5	24.85	24.73	29.84	29.70
18.0	25	25	30	30

Etiopatogenie

Etiologia obezităţii este multifactorială fiind implicaţi factori metabolici, genetici, endocrini, etnici şi culturali, statusul socioeconomic, sedentarismul, stilul de viaţă, rasa, sexul, vârsta şi nu în ultimul rând, obiceiurile alimentare.

Creşterea *aportului energetic* reprezintă mecanismul determinant în majoritatea cazurilor de obezitate.

În primul an de viaţă necesarul se raportează la greutatea corporală. Între 1 şi 11 ani se raportează la vârsta copilului (dacă la vârsta de 1 an un copil are nevoie de 1140 kcal/zi, la vârsta de 10 ani ajunge la 2045 kcal/zi). După acestă vârstă se ia în considerare şi în funcţie de sexul copilului (ex: un copil de sex feminin în vârstă de 15 ani are un necesar energetic de 2100 kcal/zi, pe când la un copil de sex masculin de aceeaşi vârstă ajunge la 2800 kcal/zi). Conform Mayo Fundantion for Medical Education and Research, un exces de aport de 200 kcal/zi (aproximativ 4 biscuiţi glazuraţi cu ciocolată) poate duce la un câştig ponderal de 675 g/saptămână.[1,4]

Implicat în etiopatogenia obezităţii este şi *controlul aportului energetic*, cantitatea şi valoarea energetică a alimentelor consumate reprezintând elementele majore de control al greutăţii corporale. Un aport insuficient de alimente determină organismul să recurgă la rezervele sale lipidice şi proteice, rezultând în cele din urmă scăderea în greutate. De asemenea un aport excesiv va stoca o parte din nutrienţii proveniţi din alimente în ţesutul adipos, muşchi şi ficat, pentru ca ulterior ca fie utilizaţi ca substrat energetic.[6]

Nu trebuie neglijată nici determinismul genetic al obezităţii. S-a constatat o implicare familială a obezităţii, aproximativ 80% din copii obezi având un părinte obez. Iar persoanele cu o predispoziţie genetică spre obezitate vor deveni obeze mult mai uşor sub influenţa unor factori de mediu mai blânzi decât la o persoană cu o predispozitie scăzută. Cercetările au identificat mai multe gene implicate în apariţia obezităţii: gena obezităţii (gena ob), gena leptinei, gena receptorului beta 3-adrenergic, gena proteinei de decuplate 1 şi 2 şi gena receptorului-1 insulinic.

S-a constatat că adipocitele produc o proteină cu rol de hormon, leptina, codificată de gena ob. Nivelul de leptină variază în funcţie de sex şi vârstă şi este direct proporţional cu masa adipoasă. Leptina joacă un rol important în reglarea apetitului, acţionând la nivelul receptorilor hipotalamici şi în acelaşi timp şi în reglarea metabolismului glucidic şi lipidic. La persoanele obeze s-au întâlnit niveluri crescute ale leptinei (peste de 3 ori valoarea normală). În azul acestor persoane se ia în considerare o rezistenţă la efectele leptinei aproximativ în acelaşi fel în care se dezvoltă o rezistenţă la insulină în cazul DZ tip II.[1,17]

Obezitatea în sindroamele genetice

Sedentarismul este cea mai frecventă cauză a obezităţii fiind din ce în ce mai prezent în viaţa copilului modern. Multi copii urăsc să facă mişcare, alti copii preferă să petreacă ore întregi în faţa televizorului sau în faţa calculatorului, în defavoarea practicării unui sport.[1,10] Tot mai multe cuceriri tehnologice ale lumii moderne: telecomanda televizorului, liftul, automobilul elimină activitatea fizică din viaţa cotidiană. Chiar şi cele mai neînsemnate activităţi, precum scoaterea câinelui la plimbare sunt benefice.

În perioada copilăriei prezenţa obezităţii este considerată ca factor de risc crescut pentru depresie şi în apariţia tulburărilor de comportament alimentar (anorexia, mâncatul compulsiv) în special datorită preocupărilor tot mai frecvente asupra idealului cultural promovat. Astfel adolescenţii obezi sunt frecvent cuprinşi de sentimente precum lipsa de încredere în forţele proprii, izolarea şi chiar autoizolarea socială datorată prejudecăţii şi discriminării faţă de persoanele obeze în contextul unei vârste în care principala provocare o constituie formarea indentităţii de sine.

Evaluarea obezităţii la copil şi adolescent

Indici antropometrici

În practică, pentru aprecierea obezităţii se utilizează cântărirea şi măsurarea înalţimii, circumferinţei taliei şi soldului, precum şi stabilirea unor indici antropometrici.

Măsurarea grosimii pliului cutanat reprezintă metoda directă şi relativ simplă de estimare a mărimii stratului de ţesut adipos subcutanat dintr-o anumita zonă a corpului, prima dată fiind folosită în 1951 de către Brozelc şi Keys. Se realizează cu ajutorul caliperului şi în mod curent măsurarea se face la nivelul tricepsului şi abdominal. Limitările acestei metode sunt date de absenţa unor normograme fidele în rândul copiilor.[7,16]

Indicele de masă corporală (IMC) este cel mai folosit şi cel mai bun indicator pentru evaluarea obezităţii copilului şi adolescentului. Totuşi, IMC-ul poate fi supraestimat la persoanele cu masă musculară crescută. El este definit prin raportul Greutate/Talie*Talie (kg/m2), acesta corelându-se semnificativ cu masa adipoasă totală. La fel ca şi la indicii antropometrici anteriori, există normograme în funcţie de vârstă şi sex (tabel 2.).

Raportul dintre circumferiţa taliei şi a şoldului este util pentru evaluarea distribuţiei regionale a ţesutului adipos. El este definit prin măsurarea circumferinţei minime a taliei şi apoi împarţită la circumferinţa maximă a şoldurilor. La fel ca şi la adult, în rândul copiilor măsurarea circumferinţei taliei poate servi la evaluarea riscului cardiovascular (tabel 3) [1,9,16]

Tabel 3. Evaluarea riscului cardiovascular în funcţie de circumferinţa taliei

Sexul	Risc scăzut	Risc probabil	Risc cert
Masculin	<94	94-101	>102

Impedanţa bioelectrică este o metoda rapidă, noninvazivă şi nu necesită personal calificat, fiind metoda modernă cel mai uşor acceptată. Analizează rezistenţa electrică pe care o opun ţesuturile atunci când sunt străbătute de un curent electric extrem de slab. Este foarte uşor de utilizat la copil şi poate permite evaluarea scăderii ponderale pe baza reducerii depozitelor de grăsime. Totuşi conductivitatea poate fi afectată de numeroşi factori ca şi hidratarea în momentul măsuratorii sau temperatura corporală, această metoda putând supra- sau subestima depozitele de grăsime.[1,16]

Ultrasonografia este o tehnică imagistică cu o largă aplicatibilitate în practica medicală, ce poate fi utilizată şi în scopul determinării masei grase. Prin acestă metodă se poate estima grosimea stratului adipos intraabdominal, prin măsurarea grăsimii situate între muşchii abdominali anteriori şi aorta. Este o metodă foarte convenabilă, nu iradiază, este nedureroasă, non-invazivă, uşor de efectuat şi ieftină.

Computer Tomografia şi IRM au o acurateţe superioară, dar ambele metode sunt costisitoare, necesită sedare, implică iradierea. Nu există motive reale care să indice aceste două metode în evaluarea stratului ţesutului adipos.

Tabloul biologic

1.Metabolismul glucidic.

Pentru evaluarea metabolismului glucidic se efectuează: glicemia a jeun şi hiperglicemia provocată oral (TTGO). Glicemia a jeun se recoltează după aproximativ 8 ore de post. În mod normal, la tineri şi copii nu se depăşeşte valoare de 100mg/dl.

Hiperglicemia provocată oral (TTGO) se efectuează pentru diagnosticarea etapelor subclinice ale intoleranţei la glucoza. Testul se efectuează doar în cazul în care glicemia a jeun este sub 130mg%. Constă în administrarea unei doze de 1,75g de glucoza pulvis/kg, nedepăşind cantitatea de 75g, dizolvată în 250-300 ml apă. Se efectuează 5 determinări ale glucozei pe parcursul a 3 ore: a jeun, la 30minute, la 60minute, la 120minute şi la 180 minute. Normal valorile maxime ale glicemiei se observă între 30-60 minute de la administrare. După acest interval are loc scăderea spre valoarea bazală sau mai puţin.

Frecvent, la copii cu obezitate se observă o scădere a toleranţei la glucoză sau o valori ale glicemiei la limita superioară (120mg/dl).[6]

2. Metabolismul lipidic.

Pentru evaluarea metabolismului lipidic se efectuează parametrii lipidici plasmatici: fractiunile lipidice (colesterol total, trigliceride, fosfolipide, acizi grasi liberi), lipidele totale, apolipoproteina B, apolipoproteina A-I, lipidograma (HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol).

La copilul obez se întâlnesc hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, niveluri crescute de LDL, niveluri crescute ale apolipopreoteinei B, scăderea HDL colesterol şi a apolipoproteinei A-I. Aceste hiperlipemii şi dislipidemii pot apare şi în contextul unor lipide totale serice normale.

3. Metabolismul protidic

Pentru evaluarea metabolismului protidic se efectuează: proteinele totale serice, electroforeza proteinelor (albumina, globuline: alfa-1 globuline, alfa-2 globuline, beta-globulina, gama-globuline), acidul uric (în urina şi plasmatic), probele hepatice (TGP, TGO), fibrinogenul plasmatic. La copii obezi se remarcă o corelaţie pozitivă a modificărilor metabolismului lipidic cu cel protidic. Se observă o creştere a proteinelor totale, a alfa-2 globulinei şi beta-globulinelor. Deasemenea, o hiperuricemie cu uricurie semnifiativă, o creştere moderată a fibrinogenului plasmatic şi uneori o modificare a probelor hepatice datorată încărcării grase a ficatului.

4. Teste funcţionale ventilatorii care pot evidenţia în formele severe o sifuncţie ventilatorie de tip restrictiv.

5. Teste cardiologice de toleranţă a efort care pot releva o disfuncţie cardiocirculatorie.

6. Examene endocrinologice şi efectuarea profilului hormonal sunt deosebit de utile în evaluarea cazurilor de obezitate.

7. Examenul psihologic care poate releva tulburări de comportament şi personalitate.

Profilul hormonal

1. Insulina plasmatică - Hiperinsulinemia este frecventă în rândul copiilor obezi .

2. Cortizolemia – Se remarcă o creştere a nivelului seric de cortisol şi a eliminării urinare de 17-hidroxicorticosterizi.[10]

3. Hormonii sexuali – Se remarcă la băieţii cu obezitate viscerală excesivă o scădere a testosteronului seric. La adolescentele obeze se întâlneşte frecvent o creştere a fracţiunii serice a estradiolului şi o creştere a raportului estronă/estradiol.[1,8]

4. Catecolaminele – Acidul vanilmandelic are valori medii bazale mai crescute în rândul copiilor obezi.

5. Hormonul de creştere (GH) – Se remarcă o scădere a GH-ului la copii obezi în corelaţie cu nivelele de IGF-1 normale sau crescute.[1,16]

6. Funcţia tiroidiană – În general este normală la copii obezi, ocazional cu o creştere a Triiodotironinei, dar care a fost asociată supraalimentaţiei.[15]

Complicaţii:

Dintre problemele de sănătate care pot apărea la copiii obezi amintim:

- Complicaţii ortopedice (genu varum, cifoză dorsală, lordoză cervicală, picior plat, dureri articulare);
- Complicaţiile respiratorii ale obezităşii sunt apneea de somn, sindromul Picknick şi astmul;
- Complicaţii digestive: reflux gastro-esofagian, litiază biliară, hiperuricemia, constipaţie cronică,steatoză hepatică, disfuncţii în alimentaţie (bulimia);
- Complicaţii ginecologice: amenoree secundară, tulburări ale menstruaţiei;
- Complicaţiile cardiovasculare ale obezităţii la copil sunt reprezentate de hipertensiune arterială, ateroscleroză şi extrem de rar cardiomiopatie ischemica;
- Atunci când excesul de greutate se acumulează în jurul taliei la copiii şi la adolescenţii obezi, creşte riscul de apariţie a problemelor cardiovasculare, a aterosclerozei şi a hipertensiunii, toleranţă scăzută la glucoză (crescând riscul apariţiei diabetului) şi hipercolesterolemie.
- Problemele psihologice sunt foarte frecvente, iar severitatea loc creşte proporţional cu gradul obezităţii. Astfel copiii şi adolescenţii cu obezitate pot prezenta izolare socială, frustare, dificultăţi şcolare, sentimente de inferioritate, conflicte familiale, imaturitate emoţională şi psihică.

Tratament

Şansele copilului obez de vindecare spontană sunt aproape nule. Din acest motiv obezitatea nu trebuie văzută ca o simplă particularitate fizică, un dezavantaj estetic, ci o veritabilă boală cronică şi în consecinţă atât medicii cât şi pacienţii, respectiv famiile lor, trebuie să înţeleagă că succesul tratamentului este condiţionat de un efort pe lungă durată. Strategia slăbirii în aceste cazuri este cea de realizare a unei scăderi ponderale progresive, în trepte, până la atingerea greutăţii ideale.[1,5]

Tratamentul dietetic

Tratamentul dietetic este mijlocul terapeutic de bază.

În cazul copiilor obezi se merge pe premiza încurajării menţinerii greutăţii actuale prin adoptarea unui regim alimentar echilibrat, cu o dietă normocalorică şi corectarea greşelilor alimentare, şi pierderea treptată a kilogramelor în plus prin creşterea în înălţime. Pe parcursul tratamentului dietetic se urmăreşte proporţia de :

55 – 58 % glucide;
15 – 17 % proteine;
27 – 28 % lipide.

Acesta este un obiectiv modest îndeplinit numai prin alimentaţie sănătoasa şi activitate fizică moderată. Este indicat ca *aportul glucidic* să fie reprezentat de hidrocarbonate complexe, cu excluderea glucidelor simple. Dietele hipoglucidice sunt prohibite deoarece duc la cetoză, dezechilibre hidroelectrolitice şi favorizează apariţia litiazei biliare. *Proteinele* trebuie să aiba o dublă provenienţă: animală şi vegetală în proportie egală, crescând astfel aportul de fibre dietetic. Dietele bogate în fibre vegetale sunt mai reduse caloric şi cresc timpul de masticaţie.[4,5]

Se indică 5-6 mese pe zi, cu o repartiţie a caloriilor după cum urmează:

20% mic dejun;
30% prânz;
20% cina;
15% la doua gustări în varianta cu 5 mese/zi
sau
10% la 3 gustări în varianta cu 6 mese/zi.

Activitatea fizică

Activitatea fizică deţine un rol important în programul de slăbire prin creşterea consumului energetic. Se apreciază că obezitatea se datorează în primul rând sedentarismului, din acest motiv impunerea unui program de activitate fizică poate fi dificilă la obezi şi trebuie iniţiată prin activităţi fizice uşoare, desfăşurate în casă: jocuri dinamice şi cooptarea în unele acţiuni gospodăreşti, completate în paralel ptin renunţarea la staţionatul prelungit în faţa televizorului, calculatorului, la biroul de studiu sau masuţa de joacă.[2,3]

În ceea ce priveste mişcarea în aer liber, cel mai indicat este mersul pe jos. Se poate începe cu plimbări de 10 minute, crescându-se treptat la 30-45 minute pe zi. Se poate practica şi ciclismul, skiul, dansul aerobic, totuşi evitându-se exerciţiile fizice intense, iar sporturile competitive trebuiesc practicate cu prudenţă. [3,4]Recompensa este recomandată la finalul activităţii şi poate consta într-un fresh de fructe sau bautură îndulcită.

Tratamentul medicamentos

Până recent, indicarea medicaţiei antiobezitate în practica pediatrică a fost strict limitată la adolescenţii cu obezitate severă, cu complicaţii cardiopulmonare.

În SUA se folosesc în tratamentul obezităţii produse pe baza de Orlistat. Orlistat-ul este indicat copiilor obezi peste vârsta de 12 ani şi la cei cu obezitate importantă sau tulburări metabolice semnificative. Este necesară urmarirea în paralel a unui tratament dietetic sărac în grăsimi. Are la bază inhibarea lipazelor gastrointestinale, ceea ce determină hidroliza incompletă a lipidelor în acizi graşi şi glicerol.[11,12] Limitează absorbţia trigliceridelor şi colesterolului şi induce o excreţie fecală crescută de grăsimi. Absorbţia sistemică este neglijabilă, având efecte adverse rarisime. Efectele adverse sunt reprezentate de diaree, emisia de scaune uleioase, incontinenţă fecală, dar pot fi corectate prin regim hipolipidic.

Cu toate acestea, prescrierea medicamentelor în tratamentul obezităţii la copil nu e indicată decât în cazuri excepţionale. Efectele secundare pe termen lung ale acestor medicamente înca nu se cunosc, iar efectul asupra scăderii în greutate sau menţinerii greutăţii este prea puţin cunoscut. Tratamentul medicamentos nu înlocuieşte necesitatea de a adopta o dietă sănătoasă şi un program de exerciţii fizice.[11,13]

Agentia guvernamentală americană responsiblă de siguranţa alimentară, The Food and Drug Administration (FDA) a aprobat un nou medicament în tratamentul obezităţii, un derivat de orlistat (Alli) dar care încă nu este indicat copiilor sub 18 ani.[11]

Tratamentul chirurgical

Scăderea în greutate prin tratament chirurgical poate fi o modalitate sigură şi eficientă pentru adolescenţii cu obezitate severă prin care celelalte metode de scădere în greutate nu au dat rezultate. Dar, asemănător oricărei alte intervenţii chirurgicale, prezintă riscuri şi complicaţii pe termen lung. Efectele pe termen lung ale tratamentului chirurgical în creşterea şi dezvoltarea copilului nu sunt bine cunoscute. Nu garantează pierderea surplusului ponderal dorit şi nici mentinerea greutăţii pe termen lung.[12]

În Marea Britanie, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a introdus tratamentul chirurgical la copii obezi puberi cu un IMC >40 sau IMC >35 asociat cu factori de risc (diabet zaharat, hipertensiune arterială). În statele Unite este în prezent folosit cu succes banding-ul gastric. Are avantaje superioare altor metode chirurgicale, fiind extrem de sigur, neraportându-se nici un caz de deces în urma intervenţiei în rândul copiilor, rata complicatiilor este extrem de scăzută, este reversibil, determină o scădere în greutate în rândul copiilor şi adolescenţilor de 50 până la 80%, nu există riscul malnutritiei. Candidaţi pentru acest tip de intervenţie sunt copii cu obezitate severă, peste vârsta de 14 ani.[12,15]

Cunoaşterea factorilor declanşatori este indispensabilă pentru a întelege apariţia obezităţii, pentru tratamentul ei şi mai ales pentru cunoaşterea căilor şi metodelor de prevenire.

BIBLIOGRAFIE

1. Popa I, Dragan M., Alexa A., Raica M.: *Obezitatea copilului şi tesutul adipos, Mirton Timisoara, 2001.*
2. Poskitt E.M.E: *The fat child în Brook Ch. G. D Clinical Pediatric Endocrinology, The third Edition, Blackwell Science, 1995*.
3. *http://www.prwave.ro: Copii au nevoie sa se joace*
4. Kate E. Howe, Amy S. Hoskins, Jane M. Kolodinsky: *Obesity and Food Behaviors în Vermont, 2004.*
5. Blundell, Stubbs: *Diet compositin and the control food Intake, 1998*
6. Leibowitz S*: Behavioral Neuroscience of Obesity , 1998*
7. Arner P. : *The role of Genes for Obesity and Its Complications în Man, 1996.*
8. Andrada Mihai, Oana Bancescu, Luminita Florea, Cornelia Pencea: *Riscurile şi complicatiile medicale ale obezitatii, 2005.*
9. Ross Andersen: *Obesity, 2000.*
10. Wieland Kiess: *Obesity în childhood and adolescence, 1997*.
11. Mayo Clinic*: Treatments and drugs Mayo Clinic,2008*
12. The guardian: *Stomach surgery and drugs for children to tackle obesity epidemic, 2006.*
13. *http://www.healthierweight.co.uk/childhood-obesity/treatment-of-obesity-in-children/*
14. Arthur W. Zieske, Gray T. Malcom, Jack P. Strong: *NATURAL HISTORY AND RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS în CHILDREN AND YOUTH: THE PDAY STUDY*
15. Christina Paxon: *Childhood obesity, 1999*
16. Peter G. Kopelman, Ian D. Caterson, William H. Dietz: *Clinical Obesity în Adults and Children*
17. Arner P. : *The role of Genes for Obesity and Its Complications în Man, 1996.*

V.5. DIABETUL ZAHARAT LA COPIL ŞI ADOLESCENT

EUGEN CIRDEI, CARMEN OLTEAN

DEFINIŢIE

Diabetul zaharat reprezintă o tulburare metabolica cronica de etiologie plurifactoriala determinata de deficitul relativ sau absolut de insulina sau acţiunea deficitara a acesteia. Consecinta acestor perturbari o reprezintă incapacitatea celulei de a utiliza glucoza ca sursa energetica, determinand hiperglicemie cu glicozurie, utilizarea altor substraturi energetice (proteine, lipide) şi perturbari hidroelectrolitice şi acidobazice prin diureza osmotica.

CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT (ISPAD Consensus Guidelines, 2007)

<table>
<tr><td colspan="2">I. Diabet zaharat tip 1
a. autoimun
b. idiopatic</td></tr>
<tr><td colspan="2">II. Diabet zaharat tip 2</td></tr>
<tr><td>III. Alte tipuri:
A. Defecte genetice ale funcţiei celulei β pancreatice
1. Cromozom 12, HNF-1 alfa (MODY 3)
2. Cromozom 7, glucokinaza (MODY 2)
3. Cromozom 20, HNF- 4 alfa (MODY 1)
4. Cromozom 13, insulin promoter factor –IPF-1 (MODY 4)
5. Cromozom17, HNF- 1 beta (MODY 5)
6. Cromozom 2, NeuroD1 (MODY 6)
7. Mutatii ADN mitocondriale
8. Cromozom 7, KCNJ 11(Kir6.2), etc
B. Defecte genetice ale actiunii insulinei
1. Tipul A insulino-rezistenta
2. Leprechaunism
3. Sdr. Rabson Mendenhall
4. Diabet lipoatrofic, etc
C. Boli ale pancreasului endocrin
1. Pancreatita
2. Fibroza chistica, hemocromatoza, talasemia
3. Trauma/pancreatectomii
4. Neoplazii
D. Endocrinopatii
1. Acromegalie
2. Sdr. Cushing
3. Glucagonom
4. Feocromocitom
5. Hipertiroidism
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom</td><td>E. Indus medicamentos sau chimic
1. Glucocorticoizi
2. Acid nicotinic
3. Hormoni tiroidieni
4. Pentamidine
5. Vacor, Interferon
6. Diazoxid, Agonisti β adrenergici, etc
F. Infecţii
1. Rubeola congenitala
2. Citomegalovirus
3. Sdr hemolitic şi uremic
4. Altele
G. Forme rare de diabet mediat imun
1. Anticorpi antireceptori insulinici
2. Stiff-man syndrom
3. Alte deficiente poliendocrine autoimune APS I şi II
H. Sindroame genetice asociate uneori cu diabet
1. Sdr. Down
2. Sdr. Klinefelter
3. Sdr. Turner
4. Sdr. Wolfram
5. Ataxia Friedreich's
6. Coree Huntington
7. Sdr. Laurence-Moon-Biedl-Bardet
8. Sdr. Prader-Willi, etc</td></tr>
<tr><td colspan="2">IV. Diabet gestational</td></tr>
</table>

La entităţile mai sus menţionate se adaugă două categorii intermediare între homeostazia glicemica normala şi diabetul zaharat:

- scăderea tolerantei la glucoza (Impaired Glucose Tolerance – IGT): glicemia á jeun <126 mg% dar glicemia la 2 ore (TTGO) între 140-200 mg%

- alterarea glicemiei á jeun (Impaired Fasting Glucose – IFG): glicemia á jeun 110 – 125 mg%

Experienta arata ca mai puţin de 10% din copiii cu toleranţa scăzuta la glucoza evolueaza spre diabet zaharat. Aceste cazuri prezinta concomitent anticorpi anti celule β pancreatice, anticorpi anti insulina, HLA DR3/DR4.

FORME ETIOLOGICE DE DIABET ZAHARAT

1. *DIABET ZAHARAT TIP I*: se caracterizeaza prin insulinopenie severa şi dependenta de aportul exogen de insulina ce permite supravietuirea bolnavului şi prevenirea cetoacidozei diabetice. Din acest motiv, diabetul zaharat tip I se mai numeste diabet insulino-dependent(DID).

Acest tip de diabet se asociaza cu: - antigene de histocompatibilitate (HLA)

- prezenta anticorpilor GAD (decarboxilaza acidului glutamic)

- prezenta anticorpilor circulanti fata de insulina şi a anticorpilor impotriva componentelor de suprafata a celulelor β pancreatice

- infiltratia limfocitara a insulelor pancreatice

- asocierea cu alte boli autoimune

2. *DIABET ZAHARAT TIP 2:* se caracterizeaza prin acţiunea deficitara a insulinei cu prezenta insulinorezistentei şi posibila aparitie ulterioara a deficitului insulinic partial. în acest tip nu exista distructie pancreatica autoimuna. Este forma cea mai frecvent intalnita în populatia generala cu prevalenta crescuta la cei cu vârsta peste 40 ani, sedentari si/sau obezi. La copil este intalnit într-un procent < 5%, dar s-a constatat o tendinta de creştere a incidentei printre copiii şi adolescentii obezi.

3. *MODY (Maturity-onset diabetes of the young):* este o categorie rara, reprezentand aproximativ 5% din toate cazurile de diabet zaharat cu debut la vârsta pediatrică, caracterizată prin:

- diagnostic sub vârsta de 25 ani

- clinic fara cetoza, cu simptome moderate/asimptomatic, fara necesar de insulina cel puţin 2 ani (Winter WE et all) sau 5 ani (Yamataga K) dupa diagnostic

- transmitere autosomal dominantă

4. *DIABET ZAHARAT NEONATAL:* debutează între 6 săptămâni şi 6 luni (70% cazuri debut în primele 3 luni), la copii cu greutate mică la naştere. La debut prezinta hiperglicemie posibil asociata cu cetoacidoza. Etiopatogenic se datoreaza mutatiilor genei KCNJ 11, subunitatea Kir 6.2- responsabile de activitatea canalelor K ATP dependente cu afinitate mare pe receptorul de sulfoniluree al celulei β (SUR1). Tratamentul se efectueaza cu sulfoniluree (Glibenclamid) în doza de 0,3 mg/kgc, scăzuta ulterior în funcţie de profilul glicemic.

5. *DIABETUL ZAHARAT DIN FIBROZA CHISTICA:* apare atat datorita deficitului de insulina (infiltratie grasa a pancreasului secundar fibrozei) cat şi insulinorezistentei secundare complicatiilor infectioase şi terapiei cronice administrate. Prevalenta este variabila (2,4 - 25%).

6. *DIABETUL ZAHARAT MITOCONDRIAL*: apare datorita defectelor genetice la nivelul celulelor β pancreatice cu alterarea secretiei de insulina.

7. *DIABETUL ZAHARAT INDUS DE MEDICAMENTE:* forma tranzitorie postmedicamentoasa, dispare dupa intreruperea terapiei cauzatoare.

8. *HIPERGLICEMIA DE STRESS*: apare în orice situatie de stress a organismului (traumatisme, convulsii febrile, febra > 39°, afecţiuni intercurente severe), fiind cu caracter tranzitoriu.

Compararea formelor de diabet zaharat la tineri

Caracteristici	DZ tip 1	DZ tip 2	MODY
Varsta la debut	Varfuri la 5 – 15 ani	Adolescent, tanar	< 25 ani
Grup etnic afectat	Caucazian	Afroamericani, hispanici, asiatici, caucazieni	Caucazian
Proportia din toate cazurile de DZ cu debut la tineri	Cea mai frecventa forma	< 5% la caucazieni	> 5% la caucazieni
Sex M/F	1,1: 1	1 : 1,5	1 : 1
Severitate la debut	Acut, sever, obliga la tratament cu insulina	Usor sau moderat	Usor sau moderat
Autoimunitate	+	-	-
HLA DR3, DR4	Frecventa crescuta	Frecventa normala	Frecventa normala
Cetoza, CAD	Frecventa	Rara	Rara
Evoluție naturala	Insulinodependent	Noninsulinodependent	Noninsulinodependent
Prevalenta obezitatii	Rara	≥ 90%	Rara
Modul de transmitere	Nemendelian, sporadic	Nemendelian dar cu puternica agregare familiala	Autosomal dominant
Nr de gene ce controleaza transmiterea	Poligenic	Poligenic	Monogenic
Patogeneza	Distructie a celulelor β cu insulinopenie	Insulinorezistenta + insulinopenie	Insulinopenie

DIABETUL ZAHARAT TIP I

Aceasta entitate se caracterizeaza prin insulinopenie severa necesitand aportul exogen de insulina pentru a asigura supravietuirea organismului şi prevenirea complicatiilor acute şi cronice.Este forma cea mai frecvent intalnita la vârsta pediatrica (> 90% cazuri).

MORFOPATOLOGIE

Pancreasul endocrin este alcatuit din celule alfa pancreatice, secretante de glucagon şi celule beta pancreatice care secreta insulina. Reprezintă 1% din totalul pancreasului.

Secretia fiziologica de insulina prezinta 2 faze: faza precoce cu debut în primele 2-3 minute dupa ingestia glucidelor şi faza tardiva cu debut la 10-15 minute de la ingestie şi maximum la 30 minute.

In organism exista doua categorii de celule:

- noninsulinodependente (glucoza intra în celula fara ajutorul insulinei) → celula nervoasa, celula mucoasei intestinale, globulul rosu
- insulinodependente (glucoza patrunde în celula cu ajutorul insulinei) → celule hepatice, adipoase, musculare

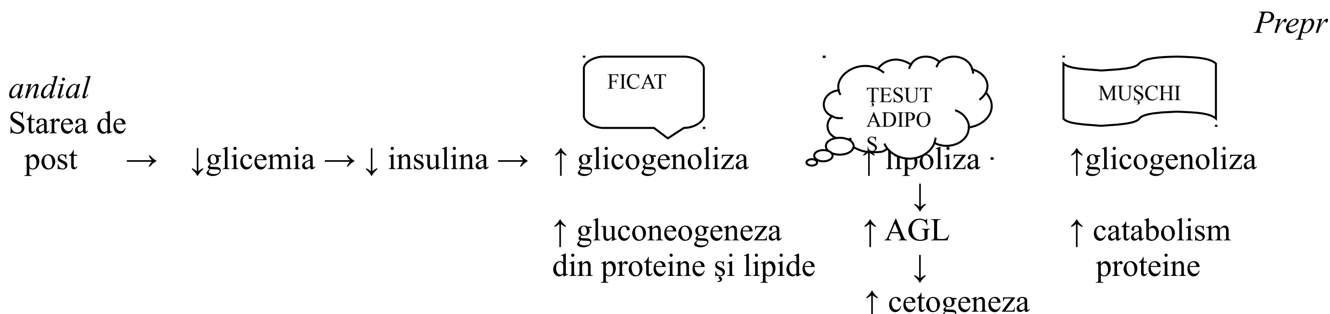
Morfologic, DID este consecinta distructiei celulelor β pancreatice prin mecanism autoimun. Consecinta este imposibilitatea asigurarii secretiei endogene de insulina, esentiala pentru supravietuire. Histopatologic se evidentiaza infiltrat limfoplasmocitar pancreatic – insulita.

Mecanismul autoimun odata declansat poate dura luni sau chiar ani de zile, boala devenind manifesta doar cand peste 80% din celulele β pancreatice au fost distruse.

Homeostazia glucozei

Postprandial
Alimente → ↑ glicemia → ↑ insulinemia → ↑ sinteza glicogen | ↑ sinteza lipide | ↑ sinteza glicogen
↓ gluconeogeneza | ↑ sinteza proteine

Preprandial
Starea de post → ↓glicemia → ↓ insulina → ↑ glicogenoliza | ↑ lipoliza → ↑ AGL → ↑ cetogeneza | ↑glicogenoliza
↑ gluconeogeneza din proteine şi lipide | ↑ catabolism proteine



EPIDEMIOLOGIE

Doar 5% din populatia globului sufera de DZ tip I, dar se apreciaza ca incidenta bolii este subevaluata datorita lipsei de studii populationale sau caracterului deficitar al acestora din regiunile defavorizate(Africa, Asia, America de Sud).

În Europa se constata o distributie diferentiata „nord-sud" în sensul unei incidente mult crescute în regiunile nordice (Finlanda, Norvegia, Suedia – 39,9/100.000 loc.) comparativ cu cele sudice (Italia – 9/100.000 loc). Pe glob, incidenta minima raportata este de 0,5/100.000 loc, în Peru. Variaţii substanţiale există între ţări apropiate, cu stiluri de viaţă diferite ca Estonia şi Finlanda şi între populaţii similare genetic cum ar fi cele din Islanda şi Norvegia; aceste variaţii sprijină puternic importanţa factorilor de mediu în dezvoltarea DID.

Valori scăzute ale incidenţei DID se întâlnesc în rândul populaţiilor asiatice, populaţiei de culoare din Africa, Australia, Noua Zeelandă, Europa Centrală (ex. China: 0,61 cazuri/100 000 locuitori.).

În Romania, la grupa de vârsta 0 – 14 ani, incidenta este de 3,5%ooo (Registrul National de Diabet – 1996), cu o frecventa mai mare a cazurilor în Transilvania (4%oooo) şi Moldova (3,86%oooo).

PREVALENTA SI INCIDENTA IN ROMANIA

Riscul apariţiei DID la copil în România este mic şi rămâne relativ constant în perioada adolescenţei. Incidenţa DID la copiii cu debut între 0-14 ani este de 3,58 cazuri / 100 000 locuitori/an.

În ţara noastră **prevalenţa** cazurilor cunoscute de boală este considerată de 3,2 % (urban 4-4,5 %, rural 1,4-2,8 %).

Incidenţa diabetului zaharat tip 1 în România este de valoare medie comparativ cu cea de pe glob.

În toate ţările în ultimii 10 ani, incidenţa diabetului zaharat tip 1 a fost aproape dublă, fapt care pledează pentru intervenţia semnificativă a factorilor de mediu.

Factorii de mediu acţionează ca agenţi precipitanţi ai diabetului zaharat tip 1 la persoanele predispuse genetic.

Incidenta sezoniera: se constata o tendinta de creştere incidentei în anotimpul rece (toamna, iarna), posibil legat de afecţiunile intercurente ce actioneaza ca trigger în declansarea diabetului zaharat.

Sexul. Influenţa sexului variază cu ratele incidenţei globale. Tendinţa este similară pentru ambele sexe, dar vârful constant de la pubertate apare precoce în cazul sexului feminin.

Vârsta. Diabetul zaharat poate surveni la orice vârstă. Ratele de incidenţă cresc cu vârsta până la jumătatea pubertăţii, urmată după pubertate de un declin. în funcţie de varsta, s-a constatat existenta a doua varfuri de incidenta: în perioada de prescolar(legat de expunerea la factorii infectiosi) şi la pubertate (dependent de „furtuna hormonala" specifica acestei varste).

Debutul **în primul an de viaţă,** deşi neobişnuit, poate surveni şi trebuie evocat şi investigat la orice sugar sau copil mic cu simptomatologie evocatoare sau neexplicată.

ETIOPATOGENIE

DZ tip I este consecinta distrugerii celulelor β pancreatice, producatoare de insulina. Procesul este de natura imunologica, declansat pe fond genetic predispozant, sub acţiunea unor factori de mediu.

Factori genetici

Intervenţia factorilor genetici în patogenia DZ este sustinuta de:

- agregarea familiala a cazurilor cu DZ

Riscul empiric pentru DID

Relatia cu probantul diabetic	Risc
Populatia generala	0,4%
Frate	5%
Copil din tata diabetic	7%
Copil din mama diabetica	2%
Copil din parinti diabetici	30%
Gemeni monozigoti	30-50%

- concordanta bolii la gemenii monozigoti
- existenta unor antigene HLA comune la pacienţii cu DID: subtipul HLA-DR3; DR4 este intalnit cu o incidenta de 95% la pacienţii diabetici comparativ cu cei indemni (45-50%)

S-a sugerat ca unele gene de susceptibilitate ar putea fi plasate pe bratul scurt al cromosomului 6 şi pe cromosomul 11, langa gena insulinei.

Riscul pentru DID este de 4-7 ori mai mare la subiecţii cu HLA-DR_4, de 5-8 ori la DR_3 şi de 40-47 ori mai mare la subiecţii HLA-DR_3+DR_4 şi de 72 ori la asocierea DR_3+DR_4+DQ.

Susceptibilitatea consta într-un raspuns imunologic modificat al organismului la acţiunea unor factori de mediu asupra pancreasului, determinand aparitia insulitei autoimune. Acest fapt este argumentat de asocierea DID cu alte boli autoimune (tiroidita Hashimoto, boala Addison, boala Graves, etc)

În acelaşi context, au fost identificate gene din cadrul complexului major de histocompatibilitate care sunt puternic asociate cu rezistenta la DID chiar la rudele de gradul I ale pacienţilor, la care s-a evidentiat existenta procesului autoimun pancreatic (HLA DR2-DQA1*0102 – DQB1*0602). Aceasta constatare ofera perspectiva introducerii, în terapia genica, a unor asemenea gene protectoare la indivizii cu risc.

Factorii de mediu

a.Infecţii virale cu virusuri diabetogene: v. rujeolic, v. urlian, coksakie B1,B2,B5, v.rubeolic, v. hepatitic, CMV, v. poliomielitic, v. gripal, etc

Se apreciaza ca aceste virusuri pot determina distructia celulelor β pancreatice atat prin efect citopatic direct cat şi prin perturbarea homeostaziei imune cu declansarea mecanismului autoimun.

b. Factori chimici: nitrozaminele, hidrogen-cianidul, pentamidina, streptozocin

c. Factori alimentari: alimentaţia cu lapte de vaca sau derivate creste riscul ulterior de aparitie a DID atat prin reactii incrucisate între Ac antialbumina serica bovina şi componenta proteica a celulelor

β pancreatice, cat şi prin agresarea directa a celulelor secretante de insulina de catre betalactoglobulina şi betacazeina din laptele de vaca. în acelaşi timp, alimentaţia materna protejeaza nou-născutul de infecţiile virale, inclusiv cu virusuri diabetogene.

Markeri imunologici

În DID apare un proces autoimun dirijat împotriva celulelor beta ale insulelor Langerhans, declanşat prin acţiunea combinată a factorilor genetici şi a factorilor de mediu sub controlul unor gene din zona HLA.

Argumente în favoarea procesului autoimun:

- clinice: incidenta crescuta a patologiei autoimune la rudele pacienţilor cu DID şi asocierea DID cu alte boli autoimune (boala Addison, tiroidita Hashimoto, anemia Biermer, boala Basedow, celiachia etc.);
- biologice: evidentierea anticorpilor anticelule insulare ICA, antiinsulinici IAA, antidecarboxilaza acidului glutamicGADA
- histologice: infiltrat limfoplasmocitar pancreatic – insulita

Prezenta autoanticorpilor specifici are valoare predictiva în aparitia diabetului zaharat tip 1:

- un titru inalt (>20 JDF units) al autoanticorpilor anticelule insulare (ICA) reprezintă un risc de 40-60% de a face DID dupa 5-7 ani
- rata predictiva creste mult cand exista autoanticorpi multipli; ex., GAD (decarboxilaza acidului glutamic) asociata cu anticorpii antiinsulinici(IA2) anunta un risc mai mare de 70% dupa 5 ani

Valoarea predictiva a autoanticorpilor (Verge CF et all)

Anticorpi	Sensibilitate	Valoare predictiva	
		Riscul la 3 ani	Riscul la 5 ani
GADA	90%	28%	52%
GADA şi IAA	68%	41%	68%
GADA şi IA-2	62%	45%	86%
GADA, IAA şi IA- 2	52%	49%	100%

ETAPE EVOLUTIVE ALE DID

Prediabet: stare ce precede debutul clinic al diabetului cu luni sau ani, caracterizata prin prezenta anticorpilor impotriva mai multor antigene ale celulelor insulare.

Scăderea severa a secretiei de insulina în faza precoce (la testul de toleranţa la glucoza iv – protocol standard ICARUS) confera risc de aproape 100% de DZ tip 1 dupa 5 ani.

Perioada de stare, caracterizata prin aparitia simptomatologiei clasice de diabet (poliurie, polidipsie, posibil cetoza), ce permite stabilirea diagnosticului şi instituirea terapiei specifice.

Semne clinice insotitoare:

- enurezis cu debut recent sau persistent
- dureri abdominale cu/fara varsaturi
- stationare/scădere ponderala
- oboseala, iritabilitate, scăderea performantelor scolare
- infecţii cutanate recurente
- candidoza vaginala

Perioada de remisiune partiala („luna de miere"): perioada dupa diagnosticarea DID în timpul careia poate exista secretie continua şi relativ eficienta de insulina endogena (necesarul exogen fiind < 0,5UI Insulina/kg/zi), ca rezultat al diminuarii insulitei autoimune sub insulinoterapie.

Aproximativ 30-60% din copii şi adolescenti prezinta o perioada de remisiune în primele 1-6 luni de la instituirea tratamentului insulinic. Aparitia şi durata perioadei de remisiune difera de la caz la caz, dependent de secretia restanta de insulina endogena şi de intensitatea procesului autoimun.

Dependenta totala şi permanenta de insulina, cand s-au epuizat toate rezervele pancreatice de insulina, individul fiind total dependent de insulina exogena.

MODALITATI DE DEBUT

- Debut acut sau rapid – apare preponderent la copilul mic (4% din cazuri). Simptomele se instalează rapid în 2-3 zile. Semne caracteristice sunt: coma, precoma, setea, dureri abdominale (50% din cazuri), exicoză rapid instalată în lipsa vărsăturilor şi diareei.
- Debut intermediar – este cel mai frecvent întâlnit (80-90% din cazuri). Instalarea simptomelor se face în 2-4 până la 6-8 săptămâni, cu următoarele semne sugestive: poliurie, polidipsie, polifagie, scădere în greutate, astenie, pierderea capacităţii de concentrare, vărsături, dureri abdominale.
- Debut lent (prelungit) – întâlnit rar (6% din cazuri), la copii mari şi adolescenţi. Evoluţia semnelor se derulează în luni sau chiar 1-2 ani. Semne caracteristice: sete, poliurie progresivă, slăbire accentuată progresiv (5-10 kg), scăderea capacităţii de efort, foame sau inapetenţă, prurit, dermite secundare sau piodermită.

DIAGNOSTICUL CLINICO-BIOLOGIC AL DID

După severitatea tabloului clinico-biologic, la diagnostic copilul se încadrează în una din următoarele categorii:

- **hiperglicemie şi glicozurie** – stadiul cel mai uşor, în care pe primul plan este poliuria (diureza > 2000 ml/zi, prin diureza osmotica) cu nicturie (treziri nocturne repetate) ± enurezis, polidipsia, polifagia, scăderea ponderală (prin catabolismul proteinelor şi lipidelor), astenia fizica şi intelectuala marcata (prin deficit energetic).
- **hiperglicemie cu glicozurie şi cetoză** – în acest stadiu predomină manifestările de cetoză: halena acetonemica, dureri abdominale, staza gastrica, anorexie, greturi şi vărsături, cetonurie.
- **hiperglicemie, glicozurie cu cetoză şi acidoză** – predomină semnele de cetoză şi acidoză metabolică: dureri abdominale intense, uneori chiar cu aparare musculară ce poate mima abdomenul acut,

polipnee cu respiratii ample de tip Kussmaul, fatigabilitate, semne de deshidratare hipertona (tegumente şi mucoase uscate, pliu cutanat persistent, buze uscate, globi oculari hipotoni, congestia fetei)

- **hiperglicemie, glicozurie, cetoză cu acidoză şi comă (precomă)** – stadiul cel mai sever, dominat de modificări ale stării de conştienţă (cefalee, somnolenta, dezorientare temporo-spatiala, diminuarea reflexelor osteo-tendinoase) prin deshidratare hiperosmolara şi acidoza metabolica

DIFICULTATI DE DIAGNOSTIC LA DEBUT

- copii mici cu simptome fruste (ex. sugarul cu "scutecele vesnic ude" şi sete intensa ce poate ajunge la deshidratare de cauza aparent inexplicabila)
- hiperventilaţia greşit diagnosticata ca pneumonie
- durerile abdominale sau varsaturile greşit interpretate ca "migrena abdominală" sau apendicita
- enurezis sau poliurie greşit interpretate ca infectie urinara
- polidipsia greşit interpretata ca habituala sau psihogena

Scăderea în greutate sau setea excesiva la un copil sau adolescent trebuie intodeauna investigate pentru suspiciunea de diabet zaharat printr-un test de glicemie si/sau glicozurie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

1. Investigaţii obligatorii pentru confirmarea diagnosticului de DID

- glicemia bazală – peste 126 mg% (7 mmoli/l) sau glicemia peste 200 mg% în cursul zilei; uneori este necesar un profil glicemic;

!! Glicemia bazala > 110 mg% necesita TTGO !!!

1 mmol/l = 18,2 mg%

- glicozuria (obligatoriu asociata cu hiperglicemie); glicozuria apare la valori ale glicemiei ≥ 180 mg% (depasirea pragului renal)
- cetonuria + → ++++ (obligatoriu asociata cu hiperglicemia); poate fi prezenta sau nu, dependent de gravitatea dezechilibrului glicemic
- în caz de suspiciune – testul de toleranţă la glucoză orală (TTGO)

Indicaţiile TTGO:

- copil cu suspiciune clinica de diabet zaharat dar fara hiperglicemie postprandială
- obezitate
- cazuri cu predispozitie genetică
- evaluarea pacienţilor cu sdr. nefrotic, neuropatie periferică sau arteriosleroza instalate aparent fara o cauza la o persoana foarte tânără

Condiţii de efectuare TTGO:

- 3 zile inaintea testului alimentaţia trebuie sa fie echilibrata (50% glucide, 15-20% proteine, 30-35% lipide), fara restrictii alimentare
- post de cel puţin 12 ore inaintea testului
- efectuarea testului în cursul diminetii
- doza de glucoza 1,75 g/kg (calculat pentru greutatea ideală), maxim 75 g (indiferent de greutate)

INTERPRETAREA TTGO (OMS 1999)

Valori glicemice

	Plasma	Sânge venos	Sânge capilar

Diabet zaharat à jeun la 2 ore	≥ 126 mg% ≥ 200 mg%	> 110 mg% ≥ 180 mg%	≥ 110 mg% ≥ 200 mg%
Toleranţa scăzuta la glucoza à jeun la 2 ore	< 126 mg% 140 – 200 mg%	< 110 mg% 120 – 180 mg%	< 110 mg% 140 – 200 mg%
Modificarea glicemiei bazale à jeun la 2 ore	110 – 126 mg% < 140 mg%	100 – 110 mg% < 120 mg%	100 – 110 mg% < 140 mg%
Normal à jeun la 2 ore	< 110 mg% <140 mg%	< 100 mg% < 120 mg%	< 100 mg% < 140 mg%

2. Investigaţii neobligatorii

- HbA1c – pentru evaluarea severităţii şi duratei dezechilibrului metabolic;

HbA1c nu reprezintă o investigaţie obligatorie la debut, dar este obligatorie pentru monitorizarea evoluției tuturor tipurilor de diabet zaharat. Este dependenta de valorile glicemiei în ultimele 3 luni şi traduce incarcarea cu glucoza a globulului roşu a carui durata de viata este de 90-120 zile.

VN = 4,8 – 6%

Valorile HbA1c şi ale glicemiilor corespunzatoare unui control glicemic optim

Varsta	**HbA1c (%)**	**Glicemii (mg%)**		
		Inainte de mesele principale	**La 2 ore dupa masa**	**La culcare**
Sub 5 ani	7 – 9	80 – 140	80 – 200	120 – 160
5 – 12 ani	< 8	80 – 120	80 – 180	110 – 150
Peste 12 ani	< 6,5	70 - 110	80 - 160	100 - 140

Cea mai buna apreciere a controlului glicemic o da combinatia dintre masurarea repetata a glicemiilor în fiecare zi şi HbA1c.

- insulinemia (metoda radioimună):

- bazală este 10 mU/ml (sugar 4,5 ± 2 mU/ml);
- postprandială este 80-100 mU/ml (sugar 11,5 ± 5 mU/ml).

- peptidul C (normal 0,6 mmol/l); evaluează secreţia endogenă reziduală de insulină;
- markeri imuni – anticorpi anti celulă beta pancreatică, anticorpi antiinsulari.

La diagnostic sunt prezenţi: anticorpi anticitoplasmatici (ICA) în 60-80% din cazuri, anticorpi antiinsulari (IAA) în 40-50% din cazuri, anticorpi anti decarboxilaza acidului glutamic (anti GAD) în 80% din cazuri.

- tipul HLA.

3. Investigaţii pentru diagnosticul complicaţiilor şi monitorizarea tratamentului:

- leucocitoza – în infecţii, stress metabolic;
- lipide: deseori la debut se constata trigliceride crescute, acizi graşi liberi crescuţi, colesterol crescut, LDL crescut, prin stimularea gluconeogenezei; pe parcursul evoluției diabetului, hiperlipemia poate sa apara ca o consecinta a controlului metabolic defectuos.
- ionograma, pH – indicate în caz de cetonurie pozitivă, comă, precomă;
- funcţia tiroidiană - T3, T4, TSH, anticorpi antitiroidieni

- Deoarece diabetul zaharat tip 1 este o boala autoimuna, este posibila aparitia Ac antitiroidieni pe parcursul evoluției diabetului. Depistarea acestora traduce riscul tiroiditei autoimune ce perturba managementul diabetului. Se recomanda dozarea acestora la pubertate (dupa vârsta de 12 ani) si, în cazul titrului pozitiv, reevaluare anuala.
- funcţia CSR (cortisol plasmatic) → în caz de rezistenta crescuta la insulina
- consult oftalmologic la debut şi apoi anual incepand de la vârsta pubertara sau dupa 5 ani de evoluție a diabetului
- investigarea funcţiei renale: microalbuminuria (20-200 μg/min/1,73 m2); dozarea microalbuminuriei se face anual, dupa o vechime de 5 ani a DZ tip 1, daca diabetul a fost diagnosticat inainte de pubertate sau indiferent de vechime, daca diabetul a fost diagnosticat dupa pubertate
- investigaţii cardiologice, EEG
- anticorpi antigliadină, anticorpi antiendomisium şi anticorpi anti transglutaminază tisulară; atat DZ cat şi celiachia recunosc mecanismul imun, astfel ca unii copii cu DID pot avea sau pot dezvolta boală celiacă (prevalenta bolii celiace în randul populatiei generale este de 0,3-0,7%, comparativ cu prevalenta celiachiei la pacienţii cu DZ tip 1 care este de 3,9%). Anticorpii specifici (Ac anti endomisium, anti transglutaminază tisulară) pozitivi sunt markeri importanţi de risc. în cazul prezentei acestor Ac se recomanda biopsia jejunala pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de celiachie.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- În principal cu:
  - diabet insipid;
  - hipertiroidism;
  - feocromocitom;
  - glicozuria renală;
  - intoxicaţii cu salicilaţi.
- Alte boli:
  - diabet zaharat tip 2;
  - polidipsia psihogenică;
  - diabetul insipid nefrogenic sau hipofizar;
  - insuficienţa renală faza poliurică;
  - hiperglicemii tranzitorii- asociate altor boli sau stress-ului;
  - terapia steroidiană;
  - sindrom Müchausen.
- Diagnosticul diferenţial al comei iniţiale se face cu:
  - intoxicaţii accidentale (salicilaţi);
  - meningoencefalite (puncţii lombare);
  - alte cauze neurologice (rupturi vasculare, ECA infecţios);
  - come hiperosmolare;
  - coma hipoglicemică;
  - coma hiperglicemică.
- Dupa particularităţi şi semne clinice se face diagnostic diferenţial cu:
  - abdomen acut;
  - encefalite;
  - cetoze de alte etiologii;
  - deshidratare severă la sugar (toxicoza sugarului).
- Acidoza metabolică din boli ereditare de metabolism.
- Glicozuria DID cu alte glicozurii:
  - diabet renal;

- tubulopatii cronice;
- tubulopatii acute – intoxicaţii cu Pb, Hg, hemoglobinurie, mioglobinurie;
- pielonefrite.

• Glicozuria diabetului cu alte meliturii – lactozuria, galactozuria, fructozuria, pentozuria, zaharozuria.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt;

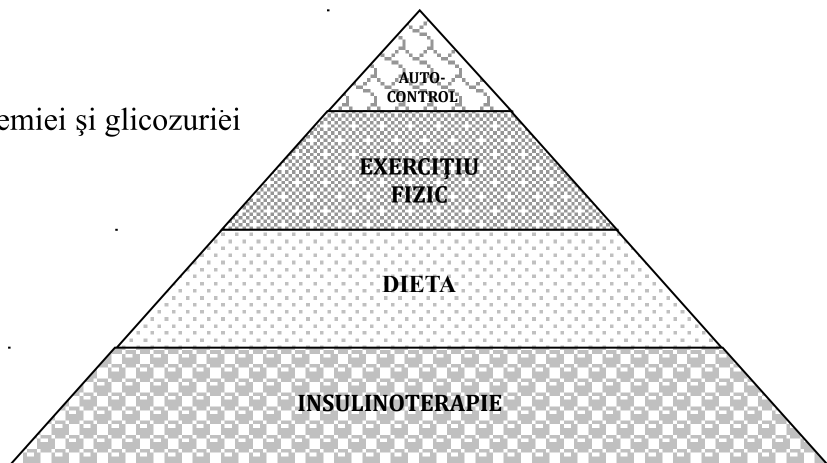
- **imediate** – asigurarea unui stil de viata cat mai aproape de normal şi prevenirea complicatiilor acute (hipoglicemia şi cetoacidoza diabetica);

- **la distanţă** – asigurarea unei dezvoltari staturo-ponderale şi psiho-intelectuale corespunzatoare varstei, o integrare psihosocială şi profesională şi profilaxia complicaţiilor cronice.

Aceste obiective sunt realizate printr-o educatie corespunzatoare a copilului şi familiei sale, efectuata de o echipa alcatuita din pediatru diabetolog, dietetician, educator, asistenta sociala, psiholog.

Mijloacele terapeutice sunt:

1. insulinoterapia
2. alimentaţia
3. exerciţiul fizic
4. educatia
5. autocontrolul glicemiei şi glicozuriei





EDUCATIE

1. Insulinoterapia

Toti pacienţii diagnosticati cu DZ tip 1 vor efectua tratament cu insulina zilnic, toata viata, aceasta fiind o conditie esentiala pentru supravietuire.

Insulina a fost descoperita de savantul roman Nicolae Paulescu în 1921 (denumita pancreina) şi utilizata terapeutic pentru prima data în 1922 la un copil de 14 ani de catre Collip, Banting, MacLeod şi Best (premiul Nobel).

Insulina reprezintă principalul hormon hipoglicemiant al organismului. Insulinosecretia fiziologica prezinta doua etape:

- secretia bazala (30-40%), independenta de aportul alimentar, cu rol în glicoreglarea hepatica; mentine glicemia bazala între 80-120 mg%, avand un nivel minim de 10 mU/ml

- secretia prandiala (60-70%), coincide cu alimentaţia şi asigura preluarea glucozei postprandiale de catre celulele hepatice şi periferice pentru a fi utilizata ca sursa de energie; prezinta un nivel de 75-100 mU/ml

Tratamentul cu insulina incearca sa copieze secretia fiziologica de insulina.

D.p.d.v. ***structural*** deosebim doua categorii de insulina:

- „insuline umane" – cu structura identica cu insulina umana, obţinute prin tehnologie de ADN recombinant, cu imunogenicitate scăzuta

- „analogi de insulina" – apropiate structural de insulina umana, obţinuti prin inginerie genetica

Clasificarea insulinelor dupa ***durata de acţiune***:

1. *insuline prandiale (R):* acţiune rapida, se utilizeaza inaintea meselor principale (inlocuiesc secretia prandiala a pancreasului)

- insuline rapide: se administrează cu 15-20 minute inainte de masa
- analogi de insulina rapida: se pot administra imediat inainte de masa sau postprandial la cei cu apetit capricios, dependent de glucidele ingerate

2. *insuline bazale (I):* acţiune intermediara sau prelungita, inlocuiesc secretia bazala de insulina a pancreasului

- insuline bazale cu acţiune prelungita: utilizate în schema bazal-bolus terapie sau în schema bicotidiana de insulina
- analogi de insulina cu acţiune prelungita

3. *insuline premixate:* amestecuri gata preparate de insulina rapida sau analogi de insulina rapida cu insulina prelungita sau analog de insulina prelungita, în diferite concentratii; utile cand aderenta la tratament este scăzuta dar nu ofera flexibilitate în cazul unui aport alimentar variabil

4. *insulina inhalata:* acţiune rapida, dar neaprobata inca la copil

Preparate de insulină existente în România (după *V. Şerban, 2007*).

	Produs	Compoziţie	Profil de acţiune			Mod de prezentare
			Debut (minute)	Efect maxim (ore)	Durată (ore)	
I. Analogi de insulină cu acţiune rapidă Soluţie limpede						
1.	Humalog (Eli Lilly)	insulină lispro	5-15	1-2	3,5-4	cartuşe (3 ml)
2.	Novo Rapid (Novo Nordisk)	insulină aspart	10-20	1-3	3-5	cartuşe (3 ml) FlexPen - stilou
3.	Apidra (Sanofi-Aventis)	insulina glulisine	5-15	1-2	3-4	cartuşe (3 ml)
II. Insuline cu acţiune scurtă sau regular obişnuită sau umană solubilă Soluţie limpede						
1.	Actrapid HM (Novo Nordisk)	insulină umană ADN recombinant	30	2-4	maxim 8	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml) Novolet-stilou
2.	Humulin R (Eli Lilly)	insulină umană ADN recombinant	30-60	2-4	6-8	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml)
3.	Insuman Rapid (Sanofi-Aventis)	insulină umană ADN recombinant	15-20	1-4	7-9	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml) OpiSet-stilou
III. Insuline cu acţiune intermediară Soluţie tulbure						
1.	Insulatard HM (Novo Nordisk)	NPH (Izofan)	90	4-12	16-20	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml) Novolet-stilou
2.	Humulin N (Eli Lilly)	NPH (Izofan)	60-120	4-10	16-20	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml)

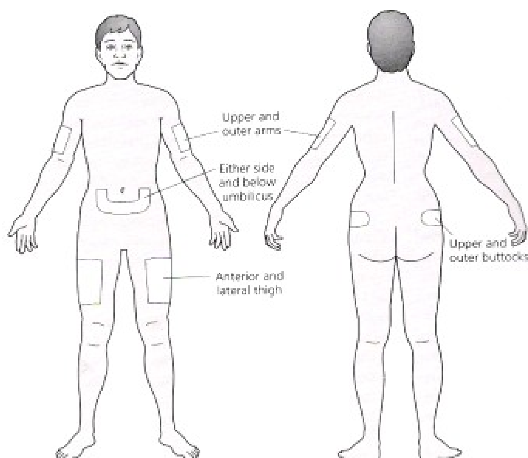
	Produs	Compoziţie	Profil de acţiune			Mod de prezentare
3.	Insuman Bazal (Sanofi-Aventis)	NPH (Izofan)	45-60	4-10	16-20	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml) OpiSet-stilou
IV. Analogi de insulină cu acţiune prelungită Soluţie limpede						
1.	Lantus (Sanofi-Aventis)	diarginin-glicină (glargin)	120	-	24	flacoane (10 ml) cartuşe (3 ml) OpiSet-stilou
2.	Levemir (Novo Nordisk)		60-120	-	maxim 4	cartuşe (3 ml) FlexPen - stilou

Doza de insulina: aproximativ 1 UI/kg/zi, din care necesar bazal 0,35 UI/kg/zi şi necesar prandial 0,65 UI/kg/zi

Stabilirea dozelor de insulina se face individual, depinzand de mai multi factori: stadiul evolutiv al diabetului, profil glicemic, varsta, greutate, alimentaţie, exerciţiu fizic, intercurente infectioase, starea locurilor de injectie.

Modalitati de insulinoterapie

Caracteristici	Tratament intensiv	Tratament conventional
Nr. injectii/zi	4 - 5	2 -3
Proportia IR	60 – 70%	30 – 40%
Proportia II sau IL	30 – 40%	60 – 70%
Ajustarea	Insulinei dupa alimentaţie	Alimentaţiei dupa insulina
	...e relativa în orarul şi ...meselor	Respectarea severa a orarului şi continutului meselor



Locuri de administrare a insulinei





Dispozitive de administrare a insulinei (pen, pompa de insulina)

Necesar de insulina în funcţie de stadiul evolutiv:

- debut: 0,75 – 1,5 UI/kg/zi
- perioada de remisiune („luna de miere"): ≤ 0,5 UI/kg/zi ; în aceasta etapa mai exista secretie restanta de insulina endogena
- perioada de stare: 0,8 – 1 UI/kg/zi; în aceasta etapa s-au epuizat rezervele proprii de insulina

Pompa de insulina asigura administrarea continua prin infuzie subcutanata a insulinei (CSII), mimand secretia fiziologica a pancreasului. Utilizeaza numai insulina prandiala.

Complicatii ale insulinoterapiei:

- fenomen Somogy: hiperglicemia matinala ce urmeaza unei hipoglicemii nocturne prin intervenţia hormonilor de contrareglare → se reduce doza de insulina de seara
- fenomen dawn ("de zori"): hiperglicemia matinala secundara secrectiei crescute de hormone de creştere din a doua parte a noptii → se creste doza de insulina de seara
- lipodistrofii la locul de injectie
- reactii alergice
- edeme postinsulinice (apar rar, la începutul tratamentului)
- rezistenta la insulina (cand doza zilnica > 2,5 UI/kg/zi)

REGIMUL ALIMENTAR (DIETA)

Principii generale:

- Alimentaţia copilului diabetic este asemanatoare cu a omologului sau nediabetic.
- Cantitatea de glucide (pt masa de la aceeasi ora) trebuie sa fie constanta de la o zi la alta.
- Planificarea meselor se face în corelatie cu schema de insulinoterapie practicata
- Individualizarea mesei fiecarui copil în parte
- Satisfacerea apetitului şi a gusturilor copilului(variatie gastrotehnica)
- Proportia optima a principiilor nutritive,continut crescut în fibre alimentare şi atitudine prudenta fata de zahar,permis numai uneori în cantitati mici şi la finele pranzurilor mixte.

Obiective:

- asigurarea dezvoltarii somatometrice şi pubertare fiziologice;
- mentinerea homeostaziei glicemice;
- profilaxia complicatiilor acute (hipo-hiperglicemice) şi cronice

- Necesar caloric: 1000 calorii + 100 cal/an varsta
- Necesar glucide: 50 – 55% din calorii

Glucide cu absorbtie rapida: glucoza, zahar
absorbtie lenta: amidon din paine, fainoase, cartofi, orez

- Necesar proteine: 12 – 15% (max 20 %)

Se va evita excesul de proteine → suprasolicitare renala
P. animale / P. vegetale = 1 / 1

- Necesar lipidic: 25 – 30%

10% - AG saturati   Colesterol maxim 250 mg/zi
6 – 8% AG polinesaturati
12 – 14% AG mononesaturati

- Fibre alimentare: 10 – 40 g/zi   Ex: cereale, legume, fructe, seminte
  - combaterea constipatiei
  - previn cancerul de colon
  - scad rata de absorbtie a grasimilor → previn bolile CV

Orarul meselor: dependent de schema de insulinoterapie folosita şi de tipul de insulina

* insulinoterapie intensiva cu insulina rapida	* cu analogi
• Mic dejun – 20% glucide	Mic dejun 30% glucide
• Gustare – 10%	
• Pranz – 30%	Pranz 40%
• Gustare – 10%	
• Cina – 20%	Cina 30%
• Gustare – 10%	(se renunta la gustari)

ACTIVITATEA FIZICA

Recomandari practice:

- **autocontrolul glicemic** înainte, în timpul şi după exerciţiul fizic; este necesar un bun control metabolic, să nu fie cu hiperglicemie (mai mare de 300 mg/dl), nici cetoză;
- să aibă întotdeauna **zahăr** asupra sa;
- **creşterea progresivă a intensităţii** şi duratei efortului fizic;
- în primele trei ore care preced efortul manâncă **glucide cu absorbţie lentă**, pentru saturarea rezervelor musculare şi hepatice de glicogen;
- ingestia de glucide înainte, în cursul şi după exerciţiul fizic în caz de **efort neprevăzut**;
- în caz de **efort prelungit** va bea băuturi dulci (apă cu glucoză 6-8%) sau se vor mânca dulciuri (prăjituri, ciocolată) înainte de efort, în timpul efortului la fiecare 30-45 de minute şi după efort; o recomandare generală este de a consuma ***15 g de glucide la fiecare 40 de minute de sport***;
- controlul glicemiei **înaintea culcării** care urmează unui exerciţiu fizic este important pentru a evita hipoglicemia nocturnă;
- **reducerea dozei de insulină** care acţionează în cursul sau imediat după efort;
- **evitarea injectării insulinei** într-o zonă supusă efortului fizic.

Copilul cu diabet nu trebuie scutit de orele de educaţie fizică la şcoală !!!

EDUCATIA TERAPEUTICA

Obiective: - asigurarea şi mentinerea echilibrului metabolic
- preluarea progresiva a responsabilitatilor terapeutice de catre copil
- integrare psiho-sociala optima
- reducerea complicatiilor acute şi cronice

AUTOCONTROLUL şi MONITORIZAREA consta in:
- efectuarea la domiciliu a glicemiei, glicozuriei şi cetonuriei
- interpretarea rezultatelor obţinute
- adaptarea dozelor şi alimentaţiei pentru obtinerea unui echilibru metabolic optim

COMPLICATII

- Acute:
  - hipoglicemia;
  - hiperglicemia;
  - cetoza diabetică.
- Cronice:
  - complicaţii nutriţionale (sindrom Nobécourt, sindrom Mauriac);
  - complicaţii metabolice – dislipidemii;
  - complicaţii cronice degenerative:

1. vasculare:
   - retinopatia diabetică;
   - nefropatia diabetică şi HTA;
   - neuropatia diabetică;
   - ateroscleroza, cardiopatia.
2. lipodistrofia şi hipertofia la locul injecţiei.
3. limitarea mobilităţii articulare (chiroartropatia).

- Boli autoimune asociate:
  - hipotiroidism: 2-5% din copiii cu DZ
  - hipertiroidism: 1% din copiii cu DZ

Afectarea autoimună a glandei tiroide se traduce prin polimorfism simptomatologic, putându-se întâlni hipo, hiper sau eutiroidie.

- boala Addison: este rară, afectează mai puţin de 1% din copiii cu DZ

- boala celiaca: rezultatele recente au arătat o prevalenţă a bolii celiace la copiii cu DZ tip I de 3,9%, mult crescută comparativ cu populaţia generală (0,3-0,7%); boala celiacă apare rar înaintea debutului diabetului zaharat tip I, dar, diverse studii au demonstrat că serologia pentru celiachie devine pozitivă după maximum patru ani de evoluţie a diabetului. Unii autori apreciază că 82% din copiii cu diabet şi celiachie sunt serologic pozitivi pentru anticorpi antitransglutaminază încă de la debutul diabetului

- necrobioza lipoidica

HIPOGLICEMIA

- *Cea mai frecventa şi mai de temut complicatie a diabetului!*

Cauze de hipoglicemie:

- mese sau gustări inadecvate sau omise;
- activitate fizică fără consum corespunzător de alimente;
- acţiune excesivă a insulinei sau injectare excesivă de insulină.

Formele clinice de hipoglicemie (ISPAD)

- **Forma uşoară**

- conştient de apariţia hipoglicemiei, reacţionează la aceasta şi ia singur măsurile terapeutice necesare.

Copiii cu vârsta sub 5-6 ani nu sunt capabili să se ajute singuri.

Clinic : foame, slăbiciune, tremurături, nervozitate, anxietate, transpiraţii, paloare, palpitaţii şi tahicardie, neuroglicopenie uşoară, atenţie şi performanţe cognitive scăzute.

Măsuri terapeutice – suc, limonadă dulce sau băuturi tonice (100 ml), lapte (150 ml), se va lua gustarea sau masa programată, dacă episodul apare cu 15-30 de minute înainte de o masă planificată.

- **Forma moderată**

- nu poate reacţiona la hipoglicemie şi necesită ajutorul altcuiva, dar tratamentul pe cale orală este suficient.

Clinic: cefalee, dureri abdominale, modificări de comportament, agresivitate, vedere redusă sau dublă, confuzie, somnolenţă, astenie fizică, dificultăţi de vorbire, tahicardie, midriază, paloare, transpiraţii.

Măsuri terapeutice – 10-20 g glucoză instant, urmată de o gustare.

Doza de zahăr indicată este:

- 5 g la sugar şi copilul mic;
- 10 g după vârsta de 5 ani;
- 15 g la adolescent;

1 cub zahăr echivalent cu o linguriţă echivalent cu 5 g zahăr.

- **Forma severă**

- semiconştient sau în comă, cu sau fără convulsii şi necesită tratament parenteral (glucagon sau glucoză i.v.).

!!! hipoglicemia este mai mică decât 40 mg%

Apare la un diabet cunoscut, tratat cu insulină, cu aport alimentar scăzut şi efort fizic intens, uneori limitare de aport prin vărsături.

Clinic: - debutul este brusc, cu următoarele semne: foame, tremurături, transpiraţii abundente, tulburări vizuale (diplopie, vedere înceţoşată), iritabilitate, mici tulburări emoţionale, confuzie mintală, tegumente umede, reci, cu pliu cutanat elastic, extremităţi reci, TA normală sau crescută, pupile dilatate, ROT exagerate, semne piramidale prezente, plus convulsii mioclonice, respiraţii nazale, absenţa vărsăturilor.

Măsuri terapeutice:

- în afara spitalului (ambulator): injectarea de glucagon (s.c., i.m., i.v.) 0,3 mg la sugar, 0,5 mg la copilul sub 10 ani şi 1 mg la copilul peste 10 ani. În absenţa răspunsului se repetă administrarea după 10 minute.

- în spital – administrare de glucoză 20% i.v. în bolus (0,2 g/kg), cu revizuirea diagnosticului.

- La pacientul comatos se va administra glucoză i.v. (preferabil soluţie de glucoză 10%), dacă coma persistă se vor căuta alte cauze.

**** Toate terapiile pentru hipoglicemie rezolvă problema în aproximativ 10 minute.*

Excesul de tratament al hipoglicemiei, fără verificarea glicemiei, poate duce la edem cerebral şi moarte.

CETOACIDOZA DIABETICA

- mai puţin frecventă ca hipoglicemia, dar poate fi o urgenţă ameninţătoare de viaţă.

Clinic: hiperglicemie mai mare de 120 mg/dl, glicozurie, cetoză, acidoză metabolică şi este întâlnită la un diabetic cunoscut, declanşată frecvent de infecţii intercurente, cu instalare progresivă.

Semne clinice: pentru început apar anorexie, vărsături, polipnee cu dispnee (respiraţie Küssmaul), obnubilare, somnolenţă. Examenul obiectiv relevă tegumente uscate, cu pliu persistent, extremităţi reci, cianotice, hipotensiune, ROT diminuate, cu agravare: vărsături, polipnee acidotică, sindrom de deshidratare acută cu diureză păstrată, colaps.

STADIALIZAREA COMEI ACIDOCETOZICE

Stadiul (Assal)	Stadiul	pH	CO_2 total	Exces baze (mEq/l)	Glicemie (mg%)	Semne clinice
Cetoza	CAD incipienta	7,35	26-21	- 2 → - 5	300 - 400	Astenie Poliurie Polidipsie
	CAD moderata	7,35-7,31	20-16	- 5 → - 10		Astenie,anorexie Halena acetonemica Poliurie Polidipsie
Cetoacidoza	Precoma	7,30–7,20	15 - 11	- 10 → - 15	600 - 800	Anorexie,epigastralgii Varsaturi, halena acetonemica Poliurie, polidipsie Resp. Kussmaul SDA
Coma acido-cetozica	CAD severa (coma)	< 7,20	10	> - 15	> 800	Halena acetonemica Resp. Kussmaul SDA severa Hipotermie hTA, Fc Hipotonie ms. ↓ ROT, coma

TRATAMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE

OBIECTIVE:

1. Corectarea hiperglicemiei → insulinoterapie + aport lichidian
2. Refacerea deficitului HE → inlocuirea pierderilor şi acoperirea necesarului
3. Corectarea acidozei metabolice → insulinoterapie, aport lichidian ± NaHCO3
4. Tratamentul factorilor favorizanti → antibioterapie
5. Prevenirea complicatiilor tratamentului CAD → evitarea corectiei brutale a hiperglicemiei, dezechilibrului hidric, acidozei metabolice

Tratamentul CAD – stadiul de cetoza

Momentul administrarii	Compozitia solutiilor (pev)	Doza de Insulina	Observatii
0 – 60 min		0,1 UI/kg iv	Posibil aport oral: Gesol, dieta cu aport min. de P,L
	Sol. NaCl 9‰		↔ *Glicemie > 300 mg %*
> 60 min	½ NaCl 9‰ + ½ glucoza 5% ± KCl 7,4% + Ca gluc. 10% + MgSO4 20%	1 UI/kg/zi sc Ora 7.00 35% Ora 13.00 30% Ora 19.00 25% Ora 24.00 10%	↔ *Glicemie ≤ 300 mg %*
	½ NaCl 9‰ + ½ glucoza 10% + electroliti		↔ *glicemie ≤ 180 mg%* (60-180 mg%)
	Glucoza 33% p.o. / i.v. (2-4 fiole)	Se opreste administrarea	↔ *glicemie < 60 mg%*

TRATAMENT CAD SEVERA (COMA ACIDOCETOZICA)

Momentul adm.	Solutii perfuzabile	Doza Insulina	Observatii
0 → 30 min	20 ml/kg/ora Dextran	-	In stare de soc
30 → 60 min	20 ml/kg/ora ½ NaCl 9‰+1/2 NaHCO3 1,4%	0,1 UI/kg iv	Ins se adm la o ora de la initierea piv
60 → 120 min	10-20 ml/kg/ora 1/2NaCl 9‰+1/2 NaHCO3 1,4%±KCl 7,4%	0,1 UI/kg iv Sau 0,1 UI/kg im	↔ glicemia NU scade cu 70-100 mg%
			↔ glicemia ↓ cu 70-100 mg%
120 min → 24 ore	1/2NaCl 9‰+1/2 NaHCO3 1,4%±KCl 7,4%	0,1 UI/kg im la interval de 1 ora	↔ cat timp pH < 7,1
	Apoi 2/3 NaCl 9 ‰+1/3 NaHCO31,4%+ electrol (fara Ca)	0,1 UI/kg im la interval de 1 ora	↔ NaHCO3 1,4% se adm 1/3 din doza pana la pH < 7,2 şi glicemia > 300 mg%
	½ NaCl 9‰+1/2 glucoza 5% şi electrol	0,1 UI/kg sc la 6 ore	↔ pH ≥7,2 şi glicemia 180-300 mg%
	½ NaCl 9‰+1/2 glucoza 10% şi electrol	0,1 UI/kg sc la 6 ore	↔ glicemie 60-180 mg%

I. Complicaţii cronice degenerative

1. Retinopatia diabetică

Este cea mai frecventă cauză de orbire dobandita în multe ţări dezvoltate. Retinopatia diabetică este rară la copilul prepuber sau în primii 5 ani de la debutul diabetului.

Prevalenţa şi severitatea retinopatiei cresc cu vârsta, apărând mai frecvent la pacienţii cu un control deficitar al diabetului.

Clasificarea clinico-morfologică

a. Retinopatia simplă: creşte permeabilitatea vaselor retiniene, apar microanevrisme şi hemoragii punctiforme, exsudate mari şi edem macular.

b. Retinopatia preproliferativă: apar exsudate cu aspect vătuit (*cotton wool*), hemoragii retiniene cu modificări venoase ale calibrului vaselor retiniene.

c. Retinopatia proliferativă: hemoragii intravitroase, leziuni de neovascularizaţie, desprinderi de retină, rubeosis iridis, cecitate (orbire).

Invetigatii: examen direct fund de ochi (anual dupa o vechime de 5 ani a diabetului sau dupa pubertate, indiferent de vechime), angiofluorografia, testul cromatic.

Terapia promptă a retinei cu laser poate preveni orbirea, încât este necesar un screening regulat.

2. Nefropatia diabetică

Vârful de incidenţă este după adolescenţă, la 10-15 ani de la diagnostic şi poate implica peste 30% dintre persoanele cu diabet zaharat.

Microalbuminuria este prima dovadă a nefropatiei. La bolnavii cu nefropatie, excreţia urinară de albumină creşte până la proteinurie francă şi aceasta poate progresa către insuficienţă renală.

Clasificarea nefropatiei diabetice

Sunt cinci stadii de evoluţie a funcţiei renale în cursul nefropatiei diabetice (clasificarea Magensen, 1988).

a. Stadiul I – hiperfuncţie şi hipertrofie renală – albumina poate fi absentă.

b. Stadiul II – asimptomatic sau silenţios. Durează 7-15 ani. Clinic – albumina ades prezentă în caz de stress.

c. Stadiul III – nefropatie diabetică la debut (incipientă):

1. stadiu precoce – albuminuria între 20-70 µg/min;
2. stadiu tardiv – albuminuria între 70-200 µg/min.

d. Stadiul IV – nefropatie diabetică clinică – albuminurie $\geq$ 200 µg/min. Nefropatia este marcată de proteinurie detectabilă peste 0,5 g/24 ore, scăderea FG.

e. Stadiul V – insuficienţă renală terminală (uremie) cu deces în absenţa dializei şi a transplantului renal.

Tensiunea arterială creşte o dată cu creşterea excreţiei urinare de albumină, iar hipertensiunea arterială accelerează progresia către insuficienţa renală.

Progresia poate fi întârziată sau oprită prin ameliorarea controlului diabetului, prin administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi prin controlul tensiunii arteriale agresive.

Screening-ul regulat al urinii pentru microalbuminurie cu teste semicantitative (BuminTest, RapiTest, MicralTest) sau cantitative (RIA, ELISA, imunodifuzia radială Mancini etc.) furnizează oportunitatea pentru identificarea precoce şi tratamentul preventiv al insuficienţei renale (albuminurie: VN=20 µg/min sau 20 mg/24 ore; microalbuminurie: VN=20-200 µg/min sau 200 mg/24 ore).

3. Neuropatia diabetică

Este o complicaţie tardivă a diabetului şi este rar întâlnită la copil şi adolescent, fiind o polineuropatie senzitivă, lent progresivă, simetrică, cu debut distal.

Frecvenţa acesteia este apreciată variabil după semne clinice ca: slăbiciunea musculară, durere, pierderea sensibilităţii (frecvenţa este de 40%), dar dacă se adaugă şi alte criterii ca viteza de conducere nervoasă, frecvenţa creşte considerabil.

Neuropatia diabetică afectează orice structură a sistemului nervos, cu excepţia sistemului nervos central. Afectează atât nervii periferici, cât şi pe cei autonomi.

Clasificare şi stadializare

- **Neuropatia periferică** – cu tulburări senzitive şi motorii = polineuropatie periferică simetrică mixtă.
- **Neuropatia autonomă vegetativă:**

a. cardiovasculară – tahicardie de repaus, hipotensiune arterială ortostatică descrisă la 40% dintre copiii cu diabet;

b. gastrointestinală – disfagie, pirozis, gastropareză, constipaţie, diaree, incontinenţă anală nocturnă;

c. urogenitală – vezică neurogenă, tulburări de dinamică sexuală;

d. vasomotorie – anhidroză, transpiraţii.

4. Macroangiopatia diabetică (boala macrovasculară) este o complicaţie care nu apare la copii, dar este o cauză semnificativă de morbiditate şi mortalitate la adulţii cu diabet (risc crescut de boală coronariană – infarct miocardic, accident cerebral, ateroscleroză, patologie a piciorului).

5. Limitarea mişcărilor articulare (LMA) – chiroartropatia

Se caracterizează prin contractură în flexie a degetelor, cu rezistenţă pasivă la extensie.

Descrisă iniţial la aproximativ 30% dintre bolnavii cu diabet zaharat, LMA survine la 50% dintre pacienţi cu vârsta peste 10 ani, cu o vechime a diabetului peste 5 ani.

Screening-ul pentru LMA la nivelul mâinilor, prin apropierea palmelor în „poziţie de rugăciune" trebuie efectuat cel puţin o dată pe an la orice copil cu diabet. Trebuie examinate mişcările de flexie şi de extensie la nivelul articulaţiilor pumnilor şi coatelor, precum şi mişcările de lateralitate ale gâtului şi ale coloanei vertebrale.

Ameliorarea controlului diabetului în ultimii ani a redus frecvenţa acestei complicaţii de aproximativ 4 ori.

PROGRESE şi PERSPECTIVE în DIABETUL ZAHARAT TIP I

A. Progrese ale insulinoterapiei

1. Pompele de insulina: asigura un debit constant de insulina (prandiala), cu bolusuri de insulina la mesele principale, stabilite de catre pacient, în funcţie de valorile autocontrolului glicemic, cantitatea şi calitatea glucidelor ingerate; nu monitorizeaza continuu glicemia

*a***.** *pompe portabile*

b. pompe implantabile: introduse subcutanat prin intervenţie chirurgicala

2. Alte modalitati de insulinoterapie

*a. implantul de insulina***:** capsule de insulina implantate subcutanat, ce elibereaza constant insulina în funcţie de concentratia de glucoza din zona respectiva; insulina are o activitate biologica considerabil mai redusa

b. iontoforeza: folosita pana acum numai experimental, pe animale, nu a dat rezultatele dorite

c. dispozitive de administrare „in jet": folosesc un jet de aer sub presiune ce inlocuieste acul, realizand o dispersie mai mare a insulinei în tesutul subcutanat; absorbtia este dependenta de mai multi factori iar rata de inactivare este mai redusa, existand riscul hipoglicemiilor postprandiale

d. cai alternative de administrare a insulinei (deocamdata experimentale)

- *calea orala:* absorbtie variabila, dependenta de mai multi factori
- *calea nazala*
- *calea oftalmica*
- *calea brosica(aerosoli):* utilizata pe loturi de adulţi, necesita o doza de 6 ori mai mare decat cea administrata subcutanat, absorbtia este influentata de starea mucoasei bronsice, ridica semne de intrebare privind efectele pe termen lung al actiunii insulinei asupra epiteliului respirator
- *calea rectala (supozitoare, geluri, solutie):* absortie redusa şi variabila

B. Substitutia pancreasului

1. Transplantul de pancreas: la pacienţii cu afectare renala severa, se face dublu transplant (pancreas şi rinichi), urmat de terapie imunosupresoare toata viata

2. Grefa de insule Langerhans: transplant de insule Langerhans prin embolizare pe calea venei porte, cu localizare în ficat; necesita terapie imunomodulatoare posttransplant

3. Pancreasul artificial: sistem controlat prin mecanism de feed-back, ce elibereaza insulina în sânge şi tesuturi în funcţie de necesitati, prin monitorizarea continua a glicemiei; sistemele actuale nu

sunt portabile şi au o durata scurta de utilizare (24-48 ore), fiind folosite doar în spital; ca perspectiva este realizarea unui pancreas artificial miniaturizat

C. Alte progrese: determinarea non-invaziva a glicemiei prin laser rece (GLUCOWATCH, HEMA TRAC BG) sau raze infrarosii (DIASENZOR 1000)

D. Deziderat: transplantul de celule stem pentru obtinerea vindecarii diabetului zaharat tip 1; dificultatea cea mai mare o reprezintă controlarea reaparitiei procesului autoimun de distrugere a celulelor β pancreatice dupa realizarea transplantului.

BIBLIOGRAFIE

1. American Diabetes Association – Pancreas Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes, Diabetes Care, 2000, 23 (suppl 1): S85
2. Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Kiess W – Diabetes în childhood and adolescents Karger Verlag, Basel, 2005
3. Dan Moraru, Marin Burlea, Evelina Moraru, Eugen Cardei, Georgeta Diaconu şi colab. – Pediatrie – Patologie digestiva, nutritionala şi neurologica la copil, Editura Fundatiei Academice AXIS, Iasi, 2008
4. Edge J, Matika K – Acute complications of diabetes în Childhood and Adolescents Diabetes (Court S, Lamb B eds.), John Wiley and Sons 1997
5. Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus – Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 2000, 23 (suppl 1): S4-S19
6. Ioana Micle şi colab. – Diabetologie pediatrica – teorie şi practica, Editura Marineasa, Timisoara, 2000
7. Ioana Micle - Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului - Ghiduri şi protocoale în pediatrie, Conferinta Nationala de Pediatrie, 2008, Editura Medicala Amaltea, 2008
8. Ioana Micle, monica Marazan – Alimentaţia copilului şi adolescentului cu diabet zaharat, Editura Marineasa, Timisoara, 2001
9. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2006/2007
10. Iulian Velea, Ioan Popa, Daniela Brega – Tratamentul cetoacidozei diabetice la copil, Revista Pediatria Nr. 1 ianuarie-martie 1997, Curtea Veche Trading S.R.L., p. 139 – 147
11. Joseph E Raine, Malcom DC Donaldson et all – Practical Endocrinology and Diabetes în Children, Second Edition, Blackwell Publishing, 2006, p 1 – 41
12. Raskin P – The Insulin Pump Therapy Book, Editura MiniMed Inc, 1995, 11-17
13. Soria B, Skoudy A, Martin F – From Stem Cells to Beta Cells: New Strategies în Cell Therapy of Diabetes Mellitus, Diabetologia, 2001, 44: 407-415
14. Serban V, Timar R, Dabelea D et all – The Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes mellitus în Romania, J Ped and Metab, 2001, 14: 535-542
15. Viorel Serban – Diabetul zaharat tip I al copilului şi tanarului, Editura Marineasa, Timisoara, 2007
16. Viorel Serban, Stuart Brink – Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului, Editura de Vest, Timisoara, 1996
17. Viorel Serban, Radu Lichiardopol – Actualitati în diabetul zaharat, Editura Brumar, Timisoara, 2002
18. Verge CF et all – Prediction of type 1 Diabetes în First-Degree Relatives Using a Combination of Insulin, GAD and ICA 512bcd/IA-2 Autoantibodies, Diabetes, 1996,926-933

V.6. TETANIA

C. IORDACHE, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Complex de semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară, trofice şi psihice,care au drept cauza hipocalcemia ± hipomagneziemia

Forme clinice:

- Tetania cronica
- Tetania acuta

Clasificare

Clasificare:

I. Tetanie hipocalcemica

a) origine paratiroidiana

- scade producerea PTH
- rezistenţă organ ţintă

b) deficit de vit. D : rahitism / boli hepatice / boli renale

c) deficit Mg

II. Tetanie alcalotica:

- hiperventilaţia
- corectia acidozei metabolice

III. Tetanie psihogena

- normocalcemica a copilului mare

Tetania cronică (spasmofilia)

Poate fi obiectivata prin factori declansatori: ischemie, hiperpnee, stimulare electrica, stimulare mecanica

a) inducerea spasmului carpo-pedal(semn Trousseau)

b) excitare mecanica:

- semn Chwosteck- ½ distanta lob ureche-comisura bucala
  - gr. I – orbicular buza superioara
  - gr. II- buza +aripa nas
  - gr. III- hemifacies
- Weiss- contractura orbicularului pleoapei prin percutie laterala
- Lust- gat peroneu – sciatic popliteu – adductie/ flexie dorsala picior

SUBIECTIV

- senzatie de nod în gat – spasm laringian
- spasme esofagiene la deglutitie
- acroparestezii, parestezii periorale
- tulburari neuro-psihice: anxietate, iritabilitate,stare depresiv-anxioasa, insomnii, cosmaruri, cefalee necaracteristica
- tulburari musculare-fasciculatii, crampe musculare
- tulburari cardio-vasculare – palpitatii, acrocianoza, extremitati reci, eritem emotional;
- tulburari digestive – apetit capricios, aspect de colon iritabil, diskinezie biliara, colici biliare;
- tulburari renale – polakiurie, mictiuni imperioase, tenesme vezicale;

OBIECTIV

1. Semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară:
- semnul Chwosteck (nv facial la ½ distantei comisura labiala-tragus)
- semnul Weiss (unghi extern ochi)
- semnul Trousseau ("mana de mamos")
- semnul Schultze – semnul fosetei linguale
- semnul Escherich – extensia gambei la percutia cvadricepsului deasupra rotulei.

2. TULBURARI TROFICE
- alterari ale smaltului şi dentinei ➔ dinti fara luciu, mati, cretati, cu carii, eroziuni pe suprafata;
- unghii friabile, moi, suprafata striata, pete albicioase (leuconichie);
- tegumente reci, aspre, descuamari fine.

3. LA COPIL – tulburari de comportament, ticuri nervoase, tulburari de somn, scăderea performantelor scolare;

Investigaţii paraclinice
- Hipocalcemie
- Magneziu seric normal sau scăzut
- Fosfor normal sau crescut
- EMG – hiperexcitabilitate neuro-musculară.
- Radiologic – spasme esofagiene, stomac hiperton, aspect de clepsidra, tranzit duodenal rapid, tranzit colonic spastic.
- EKG: unda T aplatizata/izoelectrica, ST şi QT alungite
- Electroencefalograma(EEG) – traseu iritativ difuz
- Examen radiologic schelet

Tetania acuta
- Crize de contractura musculară striata/neteda
- Apar pe fond de tetanie cronica.
- Au aspect de contractura spastica cu parestezii şi durere.
- Survin brusc, au durata variabila.
- Sunt favorizate de efort fizic, varsaturi, diaree, hiperpnee, ingestie de substante alcaline.

Musculatura striata

Muşchii faciali – contractie la nivelul :
- orbicularul buzelor ➔ bot de peste
- muşchi buccinatori ➔ ras sardonic
- maseteri ➔ trismus
- muşchi extrinseci ai globului ocular➔strabism

Gat –muşchii pielosi ai gatului şi SCM➔torticolis

Torace –muşchi toracici şi intercostali

Abdomen –abdomen de lemn

Paravertebral -opistotonus, pleurostotonus, emprostotonus.

- Spasm laringian ➔ dispnee, tiraj, cornaj
- Spasm esofagian
- Spasm gastric
- Spasm intestinal
- Spasm colecistic
- Spasm vezical
- Spasm bronsic

Diagnostic diferential:

- tetanos
- convulsii SNC
- convulsii febrile
- comitialitate
- intoxicatii
- afecţiuni laringiene: stridor, laringita

Tratament

Hipocalcemia acuta:

- iv bolus 100 mg calciu elemental (gluconat, citrat) → PEV 100mg Ca/ora ~ calcemie → oral 1-3 g/zi

- sulfat de magneziu iv: 100mEq/24 ore → oral: 200-400mg/zi

Hipocalcemia cronica:

- calciu 1-3g/zi, în mai multe prize, max 1g/prize± magneziu 100-200mg/zi

VI.1. EXPLORAREA PARACLINICĂ A APARATULUI RESPIRATOR LA COPIL

N. NISTOR, ANDREEA MONICA NISTOR

I. Explorarea radiologică

Metoda radiologică are rolul cel mai important în cadrul investigaţiilor paraclinice necesare unui diagnostic corect în afecţiunile pulmonare la copil.

Radioscopia este cel mai simplu de executat şi are avantajul că permite studiul dinamic al organelor toracice. Are însă şi unele dezavantaje printre care în primul rând iradierea copilului.Este stabilit că doza de radiaţii primită în cursul unui minut de radioscopie este egală cu cea corespunzând la 50-60 de radiografii pulmonare.Acest fapt este deosebit de important la copil, dar mai ales la sugar, cunoscută fiind marea sensibilitate a gonadelor la radiaţii.

Radiografia pulmonară este metoda care trebuie preferată deoarece produce o iradiere mai mică, are avantajul unui document obiectiv şi permite evidenţierea unor detalii mai mici de structură, care pot scăpa radioscopiei.Radiografia nu poate înlocui radioscopia dar nici nu poate fi înlocuită cu aceasta. Ambele metode se completează reciproc şi sunt necesare în procesul de investigare şi de diagnostic al afecţiunilor respiratorii.Localizarea radiologică a proceselor patologice se face în cadrul lobilor pulmonari în segmente de ventilaţie.Apoi trebuie precizat dacă sediul leziunilor este în alveole (sindrom alveolar) , interstiţiu (sindrom interstiţial) sau în ambele (sindrom alveolo-interstiţial).

În cadrul sindromului alveolar se pot fi evidenţiata următoarele tipuri de imagini:

- opacitate cu contur „flou” , datorată unui proces inflamator care se extinde prin contiguitate şi se pierde treptat în parenchimul pulmonar;
- opacităţi confluate;
- imagine în „aripi de fluture”bilaterală şi simetrică, ce apare în special în edemul pulmonar;
- prezenţa bronhogramei aerice vizibilitatea bronhiilor în interiorul opacităţii.
- În sindromul interstiţial se descriu:
- opacitate în „geam mat” , difuză, bilaterală;
- imagine reticulară;
- imagini nodulare interstiţiale;
- opacităţi mixte reticulo-nodulare
- opacităţi lineare drepte ce corespund unor îngroşări a septurilor interlobulare;
- imagine în „fagure de miere” tipică în fibrozele interstiţiale.

Este posibilă asocierea sindromului interstiţial cu sindromul alveolar. Sunt rare cazurile în care o pneumonie interstiţială să nu prezinte şi o reacţie alveolară.De asemenea, în leziunile alveolare primitive poate să apară o reacţie interstiţială.De obicei semnele sindromului alveolar maschează afectarea interstiţiului.

II. Tomografia computerizată CT

Introducerea CT în explorarea aparatului respirator a constituit un progres remarcabil.CT face posibilă evidenţierea leziunilor la nivelul peretelui toracic,spaţiului pleural, mediastinului şi parenchimului pulmonar (leziuni solide sau chisturi, bronşiectazie). De asemenea, este utilă pentru diferenţierea maselor parenchimatoase inflamatorii de tumori, prin evidenţierea în interiorul primelor de „mici cavităţi” de aer, neevidenţiabile radiologic şi prin evidenţierea perfuziei vaselor pulmonare normale a masei parenchimatoase pulmonare după administrarea substanţei de contrast iv. Chiar şi la nou-născuţi se pot obţine imagini excelente.

CT este de asemenea foarte utilă pentru evaluarea metastazelor pulmonare şi a evoluţiei leziunilor maligne primare sau secundare sub tratament.Este importantă şi în evidenţierea şi localizarea corpilor străini aspiraţi în arborele traheobronşic precum şi a malformaţiilor arcului aortic şi a compresiunii exercitate de acestea pe trahee.

III.Rezonanţa magnetică

Este o nouă tehnică de evaluare a anomaliilor toracice la copil.Ea face posibilă diferenţierea ţesuturilor, permiţând diagnosticul leziunilor hemoragice, chisturilor sau lipoamelor.

IV.Explorări endoscopice

Bronhoscopia, obligatoriu precedată de examenul clinic şi radiologic, are o valoare importantă atât în scop diagnostic cât şi terapeutic în patologia bronhopulmonară.

Înlocuirea bronhoscopuluii rigid cu cel cu fibre optice a lărgit indicaţiile bronhoscopiei în practica pediatrică.Ea evidenţiază leziunile bronşice, permite prelevarea de aspirat bronşic,lavajul bronhoalveolar,biopsia bronşică, studiul cililor (prin biopsie sau periajul mucoasei) şi biopsia transbronşică.

Principalele ei indicaţii în scop terapeutic sunt:

- extragerea de corpi străini;
- bronhoaspiraţia în supuraţiile pulmonare;
- terapia fistulelor gangliobronşice;
- lavajul bronşic în mucoviscidoză;
- tamponamentul bronşic în hemoragiile grave;

V. Explorări funcţionale respiratorii la copil

Explorările funcţionale respiratorii cuprind un ansamblu de examene care sunt utile:

- în scop diagnostic (astm bronşic);
- pentru supravegherea evoluţiei unei boli respiratorii cunoscute (astm, bronhodisplazie, mucoviscidoză etc.);
- pentru a cuantifica o eventuală afectare respiratorie în cadrul unor patologii diverse (deficite imunitare, dermatomiozită, scolioză etc.).

Parametrii ventilatori ce pot fi măsuraţi în cadrul unei explorări funcţionale respiratorii variază în funcţie de vârsta copilului (tabel I).

Explorările funcţionale respiratorii la sugar rămân rezervate unor servicii specializate căci ele necesită adormirea copilului.

Între 2-4 ani, aceste explorări sunt mai dificil de realizat decât la cei cu vârsta 4-7 ani.

Peste vârsta de 7 ani, este posibil de a măsura aceaşi parametri ventilatori ca şi la adult.

Determinarea volumelor şi capacităţilor pulmonare statice

a) Capacitatea vitală (CV)

Reprezintă volumul de gaz care pătrunde în plămân în cursul unei inspiraţii maxime (sau cantitatea maximă de aer care poate fi mobilizată într-o singură respiraţie). Componentele ei sunt: volumul curent (Vt), volumul expirator de rezervă (VER) şi volumul inspirator de rezervă (VIR).

b) Capacitatea reziduală funcţională (CRF). Reprezintă volumul de gaz rămas în plămâni la sfârşitul unei expiraţii normale, deci când aparatul toraco-pulmonar se află în poziţie de repaus (în momentul echilibrului între tensiunea elastică a peretelui toracic şi rezistenţa elastică la presiune a parenchimului pulmonar).Determinarea sa este foarte importantă, CRF constituind volumul de gaz în care pătrunde, se amestecă şi se diluează aerul inspirat înainte de a intra în schimb gazos cu sângele. Ea însumează VER şi volumul rezidual (VR) şi reprezintă în mod normal, aproximativ 40% din capacitatea pulmonară totală (CPT).

c) Volumul rezidual (VR).Reprezintă volumul de gaz rămas în plămâni la sfârşitul unei expiraţii maxime, când aparatul toraco-pulmonar atinge poziţia expiratorie maximă. Valoarea sa se obţine scăzând VER din CRF.

d) Capacitatea inspiratorie (CI). Reprezintă volumul de aer care poate fi inspirat când aparatul toraco-pulmonar îşi schimbă poziţia expiratorie de repaus în poziţie inspiratorie maximală şi însumează Vt şi VIR.

e) Capacitatea pulmonară totală CPT. Este definită de volumul de gaz care este conţinut în plămâni la sfârşitul unui inspire maxim când aparatul toraco-pulmonar a atins poziţia inspiratorie maximă. CPT poate fi calculată utilizând valori a unor parametri amintiţi anterior, după formulele:

CPT= VR+CV sau **CPT=CRF+CI**

Determinarea debitelor ventilatorii forţate

La copilul mare, testele de expiraţie forţată sunt utilizate pentru determinarea gradului de obstrucţie a căilor aeriene, această perturbare reflectându-se în scăderea fluxurilor expiratorii forţate. Utili în practică sunt următorii:

a) Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS). Este definit ca volumul de gaz maxim expulzat din plămâni în prima secundă a expiraţiei forţate, precedate de un inspir maxim.

b) Raportul VEMS/CV (indicele Tiffeneau). Constituie un indicator de primă importanţă pentru evidenţierea perturbării obstructive a vrntilaţiei.

c) Debitul expirator maxim între 25 şi 75% din capacitatea vitală (DEM 25/75) reprezintă volumul maxim de aer exhalat în cursul unei expiraţii forţate, măsurat după ce a fost expulzat un volum corespunzător primului sfert al capacităţii vitale şi până la expulzarea completă a celui dea-l 3-lea sfert, raportat la timpul în care a fost expirată 1/2 mijlocie a capacităţii vitale.

d) Volumul de gaz expirat în prima secundă a expirului forţat ($FEV_{1)}$. Poate fi măsurat prin traseul obţinut cu un spirometru simplu şi este strâns corelat cu talia.

e) Debitul expirator maxim de vârf ($PEF_{1)}$

Reprezintă cea mai mare valoare a fluxului de aer care poate fi generat în cursul unei expiraţii maxime şi forţate se reţine valoarea maximă de flux care poate fi menţinută 10 milisecunde. PEF poate fi măsurat cu ajutorul peak flowmeter sau cu aparate mai moderne.Determinări adecvate se pot face începând de la vârsta de 3 ani.Deşi este un test dependent de efort, este surprinzător de reproductibil la cei mai mulţi copii, valorile sale fiind strâns corelate cu talia. Utilitatea testului constă mai ales în urmărirea în timp a funcţiei pulmonare. Din acest punct de vedere, este considerat indicatorul ideal, posibil de a fi deţinut la domiciliu, pentru urmărirea evoluţiei în astmul bronşic la copil, precum şi pentru aprecierea răspunsului la modificarea terapiei.

Expiraţia maximă şi forţată poate fi înscrisă şi sub formă de curbă flux-volum expiratorie, înregiatrată în mod obişnuit cu ajutorul pneumotahografului cu integrator de volum.

Alţi parametri măsurabili

La toate vârstele, există posibilitatea de a măsura:

- gazele sanguine pe cale transcutanată sau prin prelevarea de sânge din capilarele arteriolizate;
- saturaţia prin oximetrie;
- testul de hiperoxie, indicat în caz de hipoxemie de rapaos inexplicată şi care permite a evalua un eventual şunt pulmonar. El constă în a determina copilul să respire oxigen pur pe o perioadă limitată de timp şi înregistrarea răspunsului prin P_aO_2 transcutanată;
- difuzia de oxid de carbon (DOC). Tehnica inspirului unic nu poate fi efectuată decât la copiii capabili să ţină o apnee de 4-10 secunde la nivelul CPT. Pentru copiii mici şi sugari, este posibil de a utiliza măsurătorile în „steady state”. Valoarea DOC trebuie interpretată în funcţie de nivelul hemoglobinei. Deci este necesară efectuarea unei hemograme înaintea năsurării DOC.

Măsurarea monoxidului de azot (NO) este de un interes particular în caz de suspiciune de diskinezie ciliară primitivă, unde valoarea NO exhalat este prăbuşită. Este vorba de NO nazal sau de NO exhalat, aceste măsurători necesitând o minimă cooperare din partea copilului, deci sunt dificil de realizat sub vârsta de 7 ani.

Măsurarea presiunilor inspiratorii şi expiratorii sunt de asemeni posibile după vârsta de 7 ani. Presiunea inspiratorie se măsoară la nivelul CRF, iar cea expiratorie la nivelul CPT.

Probele de efort pot fi efectuate pe cocvor rulant sau pe cicloergometru începând de la vârsta de 8 ani.

Indicaţiile explorărilor funcţionale respiratorii la copil:

1. În scop diagnostic

Explorarea funcţională respiratorie este un examen primordial pentru a confirma sau elimina un diagnostic de astm bronşic, în special dacă copilul prezintă o simptomatologie atipică: acces de tuse spasmodică, bronşite repetate, dispnee de efort, focare pulmonare etc.. În funcţie de starea respiratorie bazală, pot fi folosite două teste:

a)Testul provocării bronşice nespecifice

În absenţa tulburărilor ventilatorii obstructive în stare bazală, este posibilă efectuarea unui

test de provocare bronşică (TPB) la metacolină. El trebuie realizat în condiţii standard şi trebuie ţinut cont de contraindicaţii (Tabel I). De asemeni trebuie să existe la dispoziţie bronhodilatatoare şi oxigen.

Tabel I. Contraindicaţiile efectuării TPB la metacolină (Rufin P-2010)

Contraindicaţii absolute	Contraindicaţii relative
• Sindrom obstructiv sever • Anevrism arterial cunoscut • Accident vascular cerebral recent • Infarct de miocard	• Sindrom obstructiv moderat • Infecţii recente de căi aeriene superioare • Hipertensiune arterială • Epilepsie sub tratament • Obstrucţie bronşică declanşată de repetiţia manevrelor spirometrice

Există diferite metode de administrare a metacolinei. Tehnica utilizată frecvent constă în inhalarea de către copil într-un mod cumulativ de doze progresiv crescânde de metacolină, tot la 3-4 minute până la apariţia unei modificări semnificative a parametrilor ventilatori care sunt evaluaţi (Tabel II).

La sfârşitul testului, copilul trebuie să primească un bronhodilatator cu acţiune rapidă (de ex. 400µg de Salbutamol) şi să fie supravegheat minim 10 minute. Pozitivitatea TPB la metacolină permite afirmarea existenţei unei hiperreactivităţi bronşice dar ea nu este patognomonică pentru astm bronşic.

O hiperreactivitate bronşică poate fi întâlnită şi în alte afecţiuni cronice, cum este mucoviscidoza sau, tranzitoriu, în cursul unei viroze. Acest test este numit nespecific pentru că toţi subiecţii răspund la metacolină. Însă răspunsul şi curba doză/răspuns sunt diferite la subiectul normal faţă de unul care prezintă hipereactivitate bronşică. Absenţa hiperreactivităţii bronşice justifică căutarea unui alt diagnostic.

b) Testul de reversibilitate

În caz de obstrucţie bronşică în stare bazală, un test cu bronhodilatatoare permite aprecierea reversibilităţii obstrcuţiei.

Parametrii ventilatori cercetaţi se măsoară înainte şi după 15 minute după inhalarea a 400 µg de salbutamol (sau echivalent).

La un copil mic, bronhodilatatorul este de obicei inhalat într-o cameră de inhalare, ceea ce garantează că medicamentul este luat corect. O reversibilitate completă a unei tulburări ventilatorii obstrcutive sub β_2-mimetice permite afirmarea diagnosticului de astm bronşic. Dacă tulburarea obstrcutivă nu se ameliorează după β_2-mimetice cu acţiune rapidă, este necesară reluarea măsurătorilor după o nebulizare de β_2-mimetice.

Dacă copilul este capabil de a realiza curbele debit/volum, este utilă studierea formei curbei expiratorii care, din concavă, devine convexă.

În lipsa răspunsului semnificativ este indicat a se efectua un test cu corticoizi

înainte de a afirma non-reversibilitatea tulburării obstructive.

2) În cazul supravegherii unui tratament sau pentru a aprecia afectarea respiratorie în cursul unei boli.

Măsurătorile funcţionale ce se pot efectua depind de vârsta copilului şi de patologie.

Pentru interpretarea corectă a rezultatelor unei explorări funcţionale respiratorii este important a se cunoaşte circumstanţele efectuării testelor. În acest sens trebuie precizate următoarele aspecte:

- copilul este sub tratament?
- când a primit medicamente faţă de momentul efectuării probelor?
- de cât timp a fost întrerupt tratamentul?
- care a fost starea copilului în ultimele zile?
- copilul a prezentat recent un episod infecţios?
- a suferit recent o intervenţie chirurgicală?

Dacă testul are scopul de a aprecia starea respiratorie sub tratament de fond, terapia trebuie continuată în ziua examinării. Din contră, tratamentul adjuvant (β_2-mimetice cu acţiune rapidă) nu trebuie administrat cu 4 ore înaintea efectuării probei.

În cazul urmăririi unui copil astmatic, măsurarea funcţiei respiratorii trebuie efectuată la 3-6 luni de la iniţierea tratamentului şi după modificarea terapiei.

Explorările funcţionale respiratorii sunt inutile în cursul episoadelor infecţioase respiratorii sau în criza de astm bronşic.

Explorările funcţionale respiratorii la sugar

Datorită metodelor standardizate, este posibilă efectuarea unor explorări funcţionale respiratorii şi la sugar, care permit obţinerea de măsurători apropiate celor de la copil. Este vorba de metode laborioase care necesită un personal specializat.

În primele 2 luni de viaţă, măsurarea funcţiei respiratorii poate fi realizată în cursul somnului, spontan, după ce i se administrează un biberon de lapte.

După vârsta de 2 luni, măsurătorile se fac în timpul somnului indus de cloralhidrat:50-100 mg/kg p.o. sau intrarectal. Contraindicaţiile administrării de cloralhidrat sunt prezentate în tabelul II.

La sugarul adormit este posibil de măsurat:

- raportul timp inspirator/timp expirator şi de a analiza diferiţi parametri pe curba debit/volum;
- CRF prin pletismografie;
- complianţa şi rezistenţa prin metoda ocluziei bazată pe reflexul Hering-Breuer;
- debitele expiratorii forţate prin metoda „jachetei". Compresiunea cu ajutorul unei jachete gonflabile fie la nivelul volumului curent (măsurarea debitului maximal la CRF), fie la nivelul CPT. Cea mai bună sumă a CVF şi a VEM la 0,5 sau 0,4 secunde determină curbele ce trebuie analizate. Astfel este posibilă măsurarea aceloraşi debite maximale ca şi la un copil mai mare.

Tabel II. Contraindicaţiile administrării de cloralhidrat.

• febra • risc de apnee centrală sau periferică: - obstrucţie acută a căilor aeriene superioare datorită unei hipertrofii amigdaliene - hipertensiune intracraniană - patologie de trunchi cerebral	• insuficienţă respiratorie (SaO_2<94% şi/sau PaO_2< decât limita fiziologică pentru vârsta copilului) • insuficienţa renală, cardiacă, tulburări cunoscute de ritm cardiac, insuficienţă hepatică • hipersensibilitate cunoscută la cloralhidrat

VI.2. INFECȚII ALE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

N. NISTOR

Rinofaringita acută

Este un proces inflamator infecţios de etiologie virală localizat primitiv la nivelul mucoasei nazofaringiene, fiind cea mai frecventă infecţie a copilului.

La copil, extinderea infecţiei de la nivelul mucoasei nazale la sinusurile paranazale şi de la nivelul faringelui la urechea medie se produce mult mai frecvent decât la adulţi.

Etiologie

1. Factorii determinanţi sunt virusurile:

- rinovirusurile (cel mai frecvent: > 1/3 cazuri)
- coronavirusurile
- adenovirusurile
- VSR
- gripale şi paragripale
- *Coxsackie*
- ECHO 20.

Boala apare mai frecvent în sezonul rece, copiii putând face 5-8 infecţii / an, susceptibilitatea maximă fiind în primii 2 ani de viaţă.

Bacteriile sunt rar implicate în stadiul iniţial, însă în15-20% din cazuri poate surveni suprainfecţia bacteriană cu streptococ grup A, pneumococ, *Haemophilus influenzae* sau stafilococ.

2. Factorii favorizanţi:

- vârsta mică
- malnutriţia
- terenul atopic
- hipertrofia vegetaţiilor adenoide
- refluxul gastro-esofagian
- condiţii deficitare de igienă, etc.

Patogenie

Infecţia virală determină edem şi vasodilataţie în submucoasă cu infiltrat de mononucleare şi apoi de polinucleare, urmate de descuamarea celulelor epiteliale şi eliminarea concomitentă a unei cantităţi crescute de mucus.

Manifestări clinice

La sugar debutul bolii este cu strănut, obstrucţie nazală şi rinoree.

Concomitent sunt prezente semne generale:

- febră 39-40°C putând determina uneori convulsii febrile
- iritabilitate
- supt dificil (deoarece din cauza obstrucţiei nu poate respira pe nas)
- tuse
- uneori vărsături şi chiar scaune diareice.

La copilul mare, simptomele sunt mai puţin accentuate:

- uscăciunea mucoasei nazale şi faringiene
- disfagie
- tuse iritabilă

- strănut
- mialgii
- cefalee.

La examenul obiectiv narinele şi buza superioară pot fi tumefiate, rinoreea iniţial seroasă în 2-3 zile devine mucopurulentă, dar la sugarul mic ea lipseşte, deoarece secreţiile nazofaringiene se preling posterior datorită poziţiei declive. Faringele este congestionat difuz, uneori granulat (datorită hipertrofiei foliculilor limfatici). În caz de herpangină determinată de virusul *Coxsackie* A pe faringe se observă mici vezicule înconjurate de o areolă roşie iar ganglionii regionali pot fi măriţi de volum.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză, examen clinic şi examen ORL, nefiind necesare de obicei investigaţii biologice. [1]

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- corpii străini în fosa nazală (rinoree unilaterală)
- coriza luetică care insă este afebrilă, însoţeşte alte semne de lues congenital, iar serologia este pozitivă
- rinita alergică, dar care nu asociază febră, rinoreea este seroasă, accese de strănut, prurit nazal şi conjunctival, hiperlăcrimare, iar la examenul ORL mucoasa nazală este palidă şi pe frotiul din secreţia nazală predomină eozinofilele
- rinofaringita ca simptom de debut al unor boli infecto-contagioase (rujeolă, tuse convulsivă, etc).

Evoluţia este benignă şi în lipsa complicaţiilor se vindecă în 3-5 zile.

Complicaţii posibile:

- suprainfecţie bacteriană la copiii mici
- otită medie (~ 25% din cazuri)
- sinuzite la copiii mari
- laringite, bronşiolite, pneumonii
- complicaţii meningiene [2]

Tratament:

- igienico-dietetic

- sugarul trebuie forţat să primească alimentaţie, dar hidratarea este obligatorie, cu supliment hidric (ceai) în perioada febrilă (10-20 ml/kg peste necesarul fiziologic pentru fiecare grad de temperatură)
- la copilul mare se recomandă repaus la pat în perioada febrilă

- simptomatic

- combaterea febrei: Paracetamol 50 mg/kg/zi în 4 prize şi/sau Ibuprofen 20 mg/kg/zi. Dacă febra depăşeşte 38,5-39°C se recomandă metode fizice: împachetări, băi hipotermizante sau ştergerea tegumentelor cu un burete înmuiat în apă
- combaterea obstrucţiei nazale prin aspirarea secreţiilor nazale, instilaţii nazale cu ser fiziologic cu 15 minute înaintea meselor şi înainte de culcare, iar la copiii mari utilizarea spray-urilor nazale decongestionante
- prevenirea convulsiilor febrile: Fenobarbital 3-5 mg/kg/zi pe perioada febrilă.

Faringitele / faringoamigdalitele acute

Afectarea faringelui se întâlneşte în majoritatea infecţiilor tractului respirator. Însă în sens strict, noţiunea de faringită şi faringoamigdalită se referă la acele situaţii în care sediul principal al infecţiei este faringele şi/sau amigdalele.

[1] Rar meningită cu *Haemophilus influenzae*

[2*] VSR are la suprafata un invelis lipidic cu proieminente aciculare formate din glicoproteinele F,G şi M.; proteinele F şi G au rol în atasarea virusului de celula gazda.

Etiologia este în general virală. Singura bacterie importantă care poate produce amigdalită şi care, netratată corect, poate da complicaţii, mai ales la distanţă, este streptococul β hemolitic grup A.

Faringita virală se caracterizează în general prin:

- debut progresiv cu febră, anorexie, dureri faringiene moderate;
- rinoree, tuse;
- inflamaţie a faringelui uşoară sau importantă, cu mici ulceraţii superficiale pe palatul moale şi peretele posterior al faringelui;uneori apar depozite alb-gălbui, ceea ce face dificil diagnosticul diferenţial clinic cu amigdalita streptococică;
- ganglionii cervicali sunt, de obicei, moderat măriţi de volum, de consistenţă crescută şi pot fi dureroşi;
- poate coexista afectare laringiană;
- numărul de leucocite poate fi normal sau crescut;
- durata bolii este de 2-5 zile;
- de obicei nu există complicaţii importante.

Ca forme particulare de faringită virală trebuie menţionate:

- faringita cu virusul *Epstein-Barr* care poate însoţi semnele clinice ale mononucleozei infecţioase;
- herpangina determinată de unele virusuri *Coxsackie* A în care există febră până la 41°C, iar la examenul local se evidenţiază microvezicule cu diametrul de 1-2 mm şi ulceraţii de 3-4 mm în zilele 3 şi 4 de boală, leziunea ulcerativă fiind înconjurată de o areolă roşie.

Faringoamigdalita streptococică (Angina streptococică)

Este cauzată de streptococul β-hemolitic grup A şi reprezintă între 15 şi 30% din totalul faringitelor acute.

Ea are următoarele caracteristici clinico-epidemiologice sugestive pentru etiologia streptococică:

- febră > 38°C;
- absenţa tusei, rinitei, disfagiei şi conjunctivitei (care sugerează etiologia virală);
- tumefacţie şi hipertrofie amigdaliană cu depozite pultacee în cripte;
- delimitarea netă a hiperemiei la nivelul pilierilor anteriori;
- lueta uneori edemaţiată;
- picheteuri hemoragice pe pilierii anteriori şi palat;
- adenopatie cervicală anterioară dureroasă;
- uneori limbă zmeurie şi erupţie scarlatiniformă;
- hemoleucograma arată leucocitoză cu neutrofilie,

Febra are o durată de 1-4 zile, iar boala de 7-10 zile.

Aceste elemente însă au o specificitate redusă pentru diagnosticul de certitudine, de aceea este necesară cultura exudatului faringian pentru identificarea streptococului β-hemolitic grup A sau teste rapide de identificare a antigenelor streptococice.

Nu se recomandă determinarea titrului ASLO care creşte abia după 3 săptămâni de la infecţia acută, încât antibioterapia nu se va iniţia doar pe baza unui titru ASLO crescut. El confirmă infecţia streptococică în antecedente în caz de suspiciune de RAA sau glomerulonefrită poststreptococică.

Tratament

Obiective:

1) prevenirea complicaţiilor nesupurative (RAA, glomerulonefrită poststreptococică);
2) profilaxia complicaţiilor supurative: abces periamigdalian, adenită cervicală, mastoidită, sinuzită, otită medie;
3) ameliorarea manifestărilor clinice;
4) scăderea contagiozităţii bolii.

Antibioticul de elecţie este penicilina:

- fie penicilină G i.v. sau i.m. 100.000 U/kg/zi (maxim 1.600.000 u/zi), în 2-4 prize timp de 10 zile însă complianţa la tratament este scăzută deoarece copiii se simt bine după 2-3 zile;
- fie penicilina V p.o. timp de 10 zile, cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă:

- copii: 250 mg de 2-3 ori/zi
- adolescenţi: 500 mg de 2 ori/zi

- sau Benzatinpenicilină G i.m. la cei necomplianţi, în doză unică:

- 1.200.000 UI la copilul > 27 kg
- 600.000 UI la copilul < 27 kg

Caractere clinice şi epidemiologice

Nesugestive pentru faringita streptococică

Faringită streptococică posibilă

Terapie simptomatică

Cultura exudatului faringian

TDRAS*

Antibioticoterapie

Fig. 1. Algoritm de diagnostic şi tratament în faringita streptococică

* TDRAS – teste de detecţie rapidă a antigenelor streptococice

Eritromicina în doză de 40-50 mg/kg/zi, p.o. în 4 prize timp de 10 zile sau Azitromicină 5 mg/kg/zi timp de 5 zile sunt alternative la cei alergici la penicilină.

Cefalosporinele sunt o alternativă cu rezultate superioare, dar cu cost mult mai mare.

Terapia contacţilor din familie sau colectivitatea frecventată de copil nu se recomandă decât la contacţii pacienţilor cu infecţii invazive cu streptococ β-hemolitic grup A: fasceită necrozantă sau sindromul şocului toxic.

Pentru calmarea durerilor faringiene şi scăderea febrei se vor folosi AINS: paracetamol p.o. sau intrarectal în doză de 50 mg/kg/zi în 4 prize.

În ce priveşte amigdalectomia în caz de amigdalită recurentă, decizia pentru efectuarea ei impune dovedirea etiologiei streptococice sau prezenţa unuia din următoarele criterii clinice:

- peste 5 episoade/an;
- odinofagie severă;
- febră > 39°C;
- depozite pultacee;
- adenopatie laterocervicală dureroasă.

În absenţa posibilităţii diagnosticului de laborator, se vor trata cu antibiotice toţi copiii peste vârsta de 3 ani, care prezintă manifestări clinice sugestive pentru etiologia streptococică.

Adenoiditele

A. Adenoidita acută

Este o afecţiune frecvent întâlnită la sugar şi copilul mic, constând în inflamaţia acută a amigdalei faringiene Luschka care face parte din cercul de ţesut limfatic Waldeyer.

Etiologia este cel mai frecvent virală, dar exisă şi adenoidite cu germeni piogeni banali, streptococi, stafilococi sau pneumococi, supraadăugaţi infecţiei virale iniţiale.

Clinic se manifestă prin:

- debut brusc, de obicei cu febră mare (39-40°C), de tip invers (ascensiune febrilă dimineaţa prin acumularea secreţiilor în cursul nopţii);
- respiraţie orală (uneori prezentă numai în cursul nopţii, în special în decubit dorsal, poziţie în care apare şi sforăitul);
- rinoree mucopurulentă;
- somnul este agitat cu respiraţie zgomotoasă din cauza obstrucţiei nazale intense care determină şi dificultăţi de alimentaţie.

La examenul ORL se constată rinoree mucopurulentă anterioară şi posterioară şi inflamaţia amigdalei faringiene.

Tratamentul este asemănător rinofaringitei acute, dar uneori poate fi necesară şi administrarea unui antibiotic (amoxicilină 50 mg/kg/zi sau cefaclor 50 mg/kg/zi) timp de 5-7 zile.

Evoluţie, complicaţii

În majoritatea cazurilor evoluţia este favorabilă în 3-5 zile.

Complicaţiile sunt posibile mai ales la sugar:

- otită medie acută
- laringită
- abces retrofaringian.

B. Adenoidita cronică

Infecţiile acute repetate ale amigdalitei faringiene determină treptat, o hipertrofie permanentă, nereductibilă a acestui ţesut limfoid, a cărei grosime poate atinge uneori 2-3 cm, împiedicând trecerea aerului prin fosele nazale şi obstruând trompa lui Eustachio şi care poartă denumirea de adenoidită cronică sau vegetaţii adenoide.

Tabloul clinic este evocator:

- copilul respiră cu gura deschisă mai ales în somn;
- respiraţia este zgomotoasă (sforăitoare);
- vocea este nazonată;
- rinoreea este persistentă;
- iar în timp se instalează un grad de hipoxie cronică cu repercusiuni asupra dezvoltării staturo-ponderale;
- hipoacuzia este obişnuită, dând fizionomiei sale un aer absent, un aspect „năucit";
- uneori este afectat gustul şi mirosul.

Frecvent se asociază otită medie recurentă sau cronică prin obstrucţia orificiului trompei lui Eustachio. Când hipertrofia adenoidiană este foarte voluminoasă, copiii pot prezenta apnee în cursul somnului.

În timp se instalează faciesul adenoidian caracteristic:

- maxilar superior slab dezvoltat;
- prognatism al mandibulei;
- baza nasului lărgită;
- gura deschisă;
- buze răsfrânte;
- buza superioară adesea iritată din cauza rinoreei.

Diagnosticul este confirmat de rinoscopia posterioară şi tuşeul ţesutului adenoidian care evidenţiază hipertrofia lui (vegetaţii adenoide).

Tratamentul constă în adenectomie, care este recomandată în special în următoarele situaţii:

- respiraţie orală persistentă;
- facies adenoidian;
- otită medie recurentă sau cronică adesea asociate cu hipoacuzie de transmisie.

Sinuzitele

Sunt procese inflamatorii la nivelul structurilor ce comunică cu nazofaringele.

Sinusurile cel mai frecvent afectate la copil sunt cele maxilare şi celulele endoteliale anterioare şi posterioare.

Sinusurile sfenoidale se formează la vârsta de 3-4 ani, iar cele frontale se dezvoltă şi pneumatizează între 8 şi 12 ani.

Forme clinice

A. **Etmoidita acută** este principala complicaţie sinusală a rinofaringitei la copilul de 2-3 ani şi constituie o urgenţă terapeutică datorită riscului major de complicaţii oftalmologice şi neurologice.

Etiologie: *Haemophilus influenzae,* stafilococul auriu, pneumococ, etc.

Forme clinice:

1.Etmoidita acută neexteriorizată se manifestă prin semnele unei faringite asociate cu:

- febră mare (> 39°C)
- stare generală gravă, toxică
- edem moderat al pleoapei superioare, cu tumefacţia unghiului intern al ochiului şi rădăcinii nasului, cu tegumente periorbitare roşii şi calde, fără inflamaţie conjunctivală;
- rinoree persistentă de aceeaşi parte.

Rinoscopia anterioară evidenţiază puroi la nivelul orificiilor de drenaj al sinusurilor etmoidale.

2.Etmoidita acută exteriorizată se manifestă prin:

- febră > 39°C
- edem palpabral superior şi inferior simetric
- edem conjunctival şi/sau chemozis
- rinoree purulentă de aceeaşi parte.

3.Etmoidită acută complicată.

Complicaţiile oftalmologice posibile constau în:

- celulită orbitară
- abces subperiostic
- abces orbitar.

Semnele acestor complicaţii oftalmologice sunt:

- imobilitatea globilor oculari
- exoftalmia severă
- midriază
- paralizii de nervi oculomotori
- edem conjunctival.

Complicaţiile neurologice pot fi:

- tromboflebita sinusului cavernos
- meningita acută
- abcesul cerebral.

Clinic aceste complicaţii neurologice se pot manifesta prin:

- crize convulsive
- sindrom meningian

- tulburări al stării de conştienţă până la comă.

Se impune hemocultura şi puncţia lombară.

Tratament

Tratamentul etmoiditei acute se va efectua numai în spital. Până la identificarea agentului etiologic prin exudat faringian, cultura secreţiei sinusale, hemocultură sau cultură din LCR, se va institui o antibioterapie de primă intenţie cu o cefalosporină de generaţia a III-a asociată cu un aminoglicozid ± o penicilină cu inhibitor de beta-lactamază (augmentin).

După identificarea germenului se va face o antibioterapie ţintită timp de 10-15 zile conform antibiogramei.

Se va asocia tratament decongestionant prin instilaţii nazale urmate de aspirarea secreţiilor purulente.

În forma neexteriorizată, la copilul mare poate fi necesară puncţia sinusală şi drenaj sub control endoscopic endonazal.

B. **Rinosinuzita maxilară** apare la copiii sub 6 ani având etiologie bacteriană.

Tabloul clinic cuprinde:

- rinoree purulentă
- tuse productivă frecvent nocturnă şi matinală
- uneori cefalee.

Rinoscopia anterioară suspectează diagnosticul care este confirmat de opacifierea sinusurilor etmoido-maxilare pe radiografie. Biologic există leucocitoză cu polinucleoză şi reactanţi de fază acută moderat crescuţi.

Tratamentul este simptomatic asociat cu antibioterapie eficientă, în special, pe *H. influenzae* (unasyn, augmentin sau claritromicină) pe o durată de 10-14 zile.

C. **Sinuzita maxilară veritabilă** se manifestă prin persistenţa tusei productive cu expectoraţie, la 5-7 zile după rinofaringita acută.

Rinoscopia anterioară confirmă diagnosticul evidenţiind puroi în fosele nazale şi congestia cornetului mijlociu şi inferior.

Tratamentul constă în puncţie sinusală cu aspiraţie maxilară care permite şi diagnosticul etiologic, asociat cu antibioterapie ţintită conform antibiogramei.

Otita medie

Otita medie acută este inflamaţia acută bacteriană a urechii medii. Este o complicaţie frecventă a rinofaringitei acute şi are o evoluţie spontană spre supuraţie şi perforare a timpanului.

La sugar şi copilul mic propagarea infecţiei spre casa timpanului este favorizată de o serie de particularităţi anatomo-funcţionale ale trompei lui Eustachio la această vârstă:

- traiectul său scurt şi orizontalizat;
- diametrul mare;
- tonusul redus al muşchiului tensor al vălului palatin care este principalul dilatator al trompei lui Eustachio.

Ca urmare a inflamaţiei mucoasei este împiedicată drenarea secreţiilor din casa timpanului în nazofaringe şi se modifică echilibrul între presiunea atmosferică şi cea din urechea medie. Contaminarea urechii medii prin trompa lui Eustachio cu secreţii din nazofaringe se face prin:

- reflux (în timpul plânsului sau suflării nasului);
- sau prin aspiraţie (datorită presiunii reduse din casa timpanului).

Etiologia este dominată de pneumococ, urmat de *Haemophilus influenzae*, apoi streptococ β-hemolitic grup A, stafilococ auriu, *Moraxella catharalis* şi gram negativi.

Factorii de risc favorizanţi sunt:

- vârsta 6 luni – 3 ani;
- anomalii anatomice: palatoschizis, anomalii ereditare ale trompei, etc;
- deficite imune;
- poziţia de decubit;
- malnutriţie, etc.

Tablou clinic

De obicei după câteva zile de la debutul unei rinofaringite, apare otita care are trei semne principale:

- otalgie (manifestată la sugar prin agitaţie, ţipăt, refuzul alimentaţiei);
- febră;
- diminuarea auzului (acuzat de copilul mai mare).
- uneori se asociază vărsături şi scaune diareice.

În evoluţie poate apare otoree purulentă şi în acel moment de obicei febra scade şi starea generală se ameliorează tranzitoriu.

Se impune ca orice sugar şi copil mic cu febră de cauză neprecizată să fie examinat şi otoscopic.

Diagnosticul de certitudine îl precizează examenul ORL care evidenţiază modificări ale timpanului:

- hiperemie
- opacifiere (pierderea luciului)
- bombare
- diminuarea motilităţii.

Otoscopia pneumatică este metoda de elecţie care limitează excesul de diagnostic formulat prin otoscopia clasică. Este importantă identificarea agentului etiologic prin aspirarea secreţiei din casa timpanului şi cultura acesteia urmată de antibiogramă, dar rezultatul este tardiv.

Principalele **complicaţii** ale otitei medii care pot conduce la afectarea auzului şi întârzierea dezvoltării vorbirii sunt:

- otita medie purulentă cronică;
- otomastoidita (otoantrita).

Otita cronică se manifestă prin otoree cronică (permanentă sau recurentă).

Examenul otoscopic arată:

- perforaţia timpanului, care nu are tendinţă la vindecare spontană după dispariţia puroiului din urechea medie;

- adesea prezenţa unui colesteatom care întreţine supuraţia şi care este caracteristic infecţiilor cu gram negativi (proteus, piocianic).

Otomastoidita (otoantrita) are o formă cronică latentă şi una acută şi este determinată de localizarea procesului inflamator la nivelul celulelor mastoidiene şi de dezvoltarea osteitei necrozante a septurilor acestor celule.

Această complicaţie este favorizată de formarea unui granulom inflamator în *additus ad antrum,* care iîmpiedică drenajul endoteliului din celulele mastoidiene.

Otomastoidita cronică (latentă) este mult mai frecventă, evoluând la sugarul mic, distrofic, la care predomină semnele generale care le maschează pe cele locale:

- sugarul are curbă ponderală staţionară sau chiar descendentă;
- tegumente palid-cenuşii;
- inapetenţă;
- vărsături şi diaree, uneori cu semne de deshidratare.

De obicei sugarul este afebril sau prezintă doar subfebrilitate şi poate sau nu avea otoree purulentă. Sugarii distrofici, care au aceste simptome trebuie investigaţi pentru otomastoidită.

Otomastoidita acută este rară şi apar la sugarul mare, entrofic, manifestându-se prin:

- febră de tip septic;
- stare toxico-septică;
- agitaţie importantă.

Examenul local arată tumefacţia retroauriculară cu caracter inflamator, determinată de abcesul mastoidian subperiostal care se poate exterioriza spontan.

Alte complicaţii:

- paralizie de nerv facial, de obicei tranzitorie, poate apare prin afectarea inflamatorie a porţiunii intrapietroase a acestui nerv;
- complicaţii supurative intracraniene:

- meningita purulentă (otogenă);
- tromboflebita sinusului lateral;
- abcesul subdural sau supradural.

Prezenţa acestor complicaţii se manifestă prin reapariţia febrei şi instalarea semnelor neurologice:

- redoarea cefei
- convulsii
- comă
- hemiplegie
- ataxie
- tulburări de vedere (la copilul mare).

Pentru diagnostic se impune puncţie lombară şi CT.

Complicaţiile generale cele mai frecvente ale otomastoiditei sugarului:

- distrofierea progresivă a copilului
- diseminarea infecţiei de la mastoidă pe cale hematogenă cu producere de:

- bronhopneumonie
- infecţie urinară
- sepsis.

Tratamentul otitei constă în:

1. Timpanocenteză. Perforaţia care se poate produce spontan este de obicei în cadranul posterosuperior şi poate să nu fie suficientă pentru un drenaj complet. Perforaţia prin timpanocenteză se realizează întotdeauna în cadranul posteroinferior.
2. Antibioterapie. Dacă este prima otită supurată, la sugarul eutrofic, copil mic sau şcolar se poate începe cu un antibiotic administrat p.o. timp de 10 zile: amoxicilină 90 mg/kg/zi sau cefaclor 50 mg/kg/zi. Dacă nu se constată ameliorare, probabil este vorba de un *H. influenzae* secretor de β-lactamază şi se recomandă augmentin (amoxicilină + acid clavulanic) 50 mg/kg/zi, eventual injectabil sau o cefalosporină de generaţia a II-a sau a III-a injectabil, timp de 10 zile.
3. Tratamentul simptomatic se face la fel ca şi la rinofaringită. Vizând combaterea febrei, prevenirea convulsiilor febrile şi dezobstrucţie nazală.

VI.3.1. INFECȚII ACUTE ALE LARINGELUI ȘI TRAHEEI

N. NISTOR

Localizarea infecţiilor respiratorii la acest nivel are o incidenţă mare la copil, datorită particularităţilor anatomice a acestui conduct aerian unic, producându-se uşor diminuarea lumenului său.

Susceptibilitatea vârstelor mici la disfuncţie laringiană rezultă din:

- dimensiunile reduse ale laringelui în totalitate;
- tendinţa edemului inflamator de a se extinde rapid în toată regiunea.

Obstrucţia inflamatorie a laringelui determină un tablou clinic caracteristic, comun pentru un grup de afecţiuni, cunoscut sub denumirea generală de **crup** care se caracterizează prin:

- tuse aspră, bitonală
- voce răguşită (determinată de afectarea inflamatorie a corzilor vocale)
- stridor inspirator (zgomot aspru, audibil în special în timpul inspirului, produs de turbulenţa fluxului de aer care străbate o zonă îngustă a căilor aeriene şi de vibraţia structurilor acestora).

Leziunea supraglotică este sugerată de un stridor care se modifică odată cu poziţia capului şi gâtului. Leziunile obstructive subglotice determină de obicei un stridor mai accentuat în timpul plânsului care diminuă până la dispariţie în cursul somnului.

La copilul cu obstrucţie laringiană există aproape întotdeauna un grad de retracţie suprasternală şi/sau supraclaviculară în inspir (tiraj). Crupul poate fi însoţit de semne de insuficienţă respiratorie acută de tip obstructiv superior.

Deoarece la sugar şi copilul mic, o infecţie respiratorie doar rareori se limitează la o singură regiune anatomică, ci de obicei se extinde, din acest motiv nu se poate face o clasificare pe criterii anatomice, totuşi mai ales din motive didactice, în cadrul infecţiilor acute nondifterice ale regiunii laringo-traheale se pot distinge câteva entităţi:

- laringita catarală
- epiglotita
- laringo-traheobronşita
- laringita spasmodică.

Laringita acută catarală

Boală infecţioasă de etiologie virală, frecventă la sugar şi copil. Debutul este printr-o infecţie de căi respiratorii superioare cu obstrucţie nazală, coriză, tuse, iar în evoluţie apar:

- răguşeală
- tuse lătrătoare
- stridor
- copilul este afebril sau are febră mică (38°C)
- copilul mare poate acuza disfagie
- de obicei nu prezintă semne de insuficienţă respiratorie, dar uneori la sugar acestea pot fi totuşi prezente:
  - agitaţie
  - accentuarea stridorului
  - dispnee
  - tiraj suprasternal şi supraclavicular.

Cu excepţia congestiei faringiene şi eventual a semnelor de obstrucţie nazală, examenul fizic este de obicei normal. Ex. ORL evidenţiază edem inflamator în principalul loc al obstrucţiei: corzi vocale şi ţesut subglotic.

Afecţiunea este în general benignă, cu o durată de 3-4 zile. Tratamentul constă doar în repausul corzilor vocale, deci se recomandă să comunice doar cu voce şoptită.

Laringita acută subglotică (laringo-traheobronşita, crupul viral sau crupul infecţios nondifetric)

Etiologia este virală, 2/3 din cazuri fiind determinate de virusurile paragripale şi adenovirusuri. Mai sunt implicate VSR, rhinovirusurile, virusul gripal şi rujeolic. Afectează în special grupa de vârstă 6-36 luni. Uneori există tendinţa de recurenţă şi anamneză familială pozitivă de laringită la acelaşi copil (15% cazuri).

Clinic

În general afectarea laringiană este precedată cu câteva zile de semnele unei infecţii de căi aeriene superioare:

- iniţial apar:

- tuse aspră, lătrătoare
- voce răguşită
- stridor inspirator intermitent: iniţial apare doar când copilul se hiperventilează (plâns, agitaţie, efort fizic) nefiind asociat cu dispnee, dar pe măsură ce edemul subglotic se accentuează, stridorul devine permanent şi se poate asocia cu dispneea când inspirul devine penibil, zgomotos, asociat cu dilatare preinspiratorie a aripilor nasului, tiraj suprasternal, inter şi subcostal;

- copilul este agitat, anxios, tahicardic şi pe măsura accentuării hipoxiei apare cianoza;
- apar apoi tulburări ale stării de conştienţă cu letargie, din cauza efortului respirator care epuizează bolnavul;
- ulterior stridorul scade în intensitate, acesta fiind un semn de agravare;
- uneori, din cauza hipoxiei severe poate apare bradipnee, bradicardie şi chiar deces.

Trebuie menţionat că hipertermia, disfagia şi starea toxică lipsesc în această afecţiune.

La examenul fizic pulmonar se constată diminuarea murmurului vezicular bilateral şi raluri bronşice diseminate produse de mobilizarea secreţiilor traheobronşice.

La examenul ORL se evidenţiază edem inflamator, mai ales al regiunii subglotice, dar şi al corzilor vocale.

Paraclinic

Uneori se poate evidenţia îngustarea spaţiului subglotic pe radiografia de profil a regiunii cervicale, dar în această situaţie examenul radiologic este mai puţin valoros pentru diagnostic decât în epiglotită.

Identificarea agentului etiologic se poate face prin culturi pentru virusuri sau/şi determinarea anticorpilor antivirali prin imunofluorescenţă.

Iniţial dozarea gazelor sanguine arată valori normale, dar apoi poate apare hipoxie, uneori severă, când se ia în discuţie necesitatea eventualei ventilaţii asistate: PaO_2 < 60 mmHg şi $PaCO_2$ > 60 mmHg.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial

Diagnosticul pozitiv este în principal clinic, bazat pe anamneză şi simptomele respiratorii caracteristice.

Diagnosticul diferenţial se impune cu toate cazurile de stridor acut:

1) Laringotraheita bacteriană (Chevalier-Jackson) este rară, putând fi determinată de:

- Streptococcus pneumoniae
- Staphilococcus aureus
- Haemophilus influenzae

Debutează identic cu laringita acută subglotică virală, însă rapid se adaugă semne de infecţie bacteriană constând în febră mare şi sindrom infecţios grav.

Din cauza afectării difuze a căilor aeriene inferioare care prezintă edem important al mucoasei şi submucoasei cu exudat inflamator în cantitate mare, care devine crustos şi obstruează mecanic căile aeriene, apare insuficienţă respiratorie care se agravează progresiv.

2) Crupul difteric produs de *Corynebacterium difteriae*, datorită vaccinării, este în prezent excepţional de rară putând apare doar la copiii nevaccinaţi.

3) Crupul rujeolic poate avea evoluţie fulminantă, dar este greu de confundat deoarece se asociază enantemul şi exantemul caracteristic.

4) Edemul laringian alergic coincide cu edemul Quincke sau alte simptome tipice ale unei reacţii anafilactice,

5) Stridorul inspirator din tetania hipocalcemică ce poate apare în cadrul rahitismului, bolii celiace, hipoparatiroidiei sau insuficienţei renale cronice, când uneori stridorul se limitează la un singur inspir zgomotos, lipsesc semnele de infecţie, iar prin dozări biochimice sau pe EKG se poate demonstra hipocalcemia.

6) Abcesul retrofaringian se poate manifesta la sugarul mic cu semne de insuficienţă respiratorie acută de tip obstructiv superior. Diagnosticul se pune pe:

- poziţia caracteristică în hiperextensie (pentru a-şi ameliora respiraţia);
- sindromul toxic infecţios grav;
- modificări specifice la examenul orofaringelui.

7) Aspiraţia de corp străin în căile respiratorii cu debut brusc prin sufocare şi tuse violentă. Acest sindrom de penetraţie în căile aeriene, de obicei este descris doar anamnestic de aparţinători, la un copil rămas nesupravegheat care a prezentat o criză de dispnee paroxistică cu tiraj, tuse spasmodică şi stridor.

După acest episod, dacă copilul supravieţuieşte, urmează o perioadă de acalmie după care apar manifestări de obstrucţie laringiană prin edemul supraadăugat asociat deseori cu wheezing.

Pe radiografia toraco-pulmonară, rar se evidenţiază un corp străin radioopac, dar în cazul celor radiotransparenţi uneori imaginile sunt sugestive pentru diagnostic:

- hemitorace hiperclar de partea corpului străin;
- deplasarea mediastinului;
- colabarea unei părţi a plămânului;
- sau chiar colabarea întregului plămân.

8) Stridorul ce apare la un copil cu arsură sau după inhalaţie de vapori fierbinţi se deosebeşte uşor clinico-anamnestic şi necesită intubaţie sau traheostomie de urgenţă.

9) În cadrul cauzelor de stridor cronic, se exclud relativ uşor:

- cauzele congenitale (malformaţii);
- sau dobândite (chisturi, tumori) care pot determina compresiuni extrinseci sau obstrucţii intraluminale.

Complicaţii

Pot apare în aproximativ 15% din cazuri, cea mai obişnuită fiind extensia procesului infecţios spre alte regiuni ale tractului respirator:

- urechea medie
- bronşiole
- parenchim pulmonar.

Mai pot apare:

- pneumonie interstiţială
- bronhopneumonie
- pneumonie bacteriană secundară (rar)
- traheobronşită supurată (ocazional).

Tratament

Este prudent de a trata în spital toate formele de laringită acută subglotică, dat fiind evoluţia imprevizibilă, dar uneori pot fi tratate şi la domiciliu.

Indicaţiile de spitalizare obligatorie:

- copil < 1 an;
- semne de insuficienţă respiratorie (cianoză, tiraj, agitaţie);
- febră şi leucocitoză (posibil epiglotită);
- istoric de stenoză traheală sau hiperreactivitate a căilor respiratorii;
- istoric de laringită acută recurentă sau asociere de stridor congenital;
- istoric de crup post-intubaţie;
- copil > 3-4 ani (epiglotita devine mai probabilă);
- părinţi necooperanţi, care nu pot asigura îngrijirea la domiciliu sau transportul la spital în caz de agravare.

Metode terapeutice:

- ➢ nu necesită antibioterapie, însă atenţie la excluderea unei epiglotite;
- ➢ atmosferă caldă şi umedă care ar ameliora respiraţia, dar nu există argumente suficiente asupra eficacităţii ei;
- ➢ liniştirea copilului este esenţială pentru ameliorarea efortului respirator, stridorului şi insuficienţei respiratorii. În acest sens se va accepta prezenţa mamei şi se vor reduce la minim manevrele dureroase pentru a evita anxietatea şi agitaţia. Se vor evita însă sedativele clasice (diazepam, fenobarbital) care deprimă centrii respiratori. Singurul sedativ acceptat şi numai în caz de agitaţie extremă este cloralhidratul, în doză de 10-15 mg/kg/doză, repetat la nevoie;
- ➢ corticoterapie cu: dexametazonă 0,2-0,6 mg/kg/doză la 12 ore i.v. sau metilprednisolon 1 mg/kg/doză la 12 ore, ori HHC 10-15 mg/kg/zi în 3-4 prize i.v. În formele uşoare se poate administra prednison p.o. 1-2 mg/kg/zi în 3-4 prize;
- ➢ aerosoli cu epinefrină racemică 2,5% câte 0,5 ml în 3 ml ser fiziologic din 30 în 30 de minute, apoi după ameliorare mai rar, în funcţie de evoluţie;
- ➢ oxigenoterapie;
- ➢ la nevoie, intubaţie traheală cu o sondă de dimensiuni potrivite a cărei indicaţie se bazează de obicei pe semne clinice de agravare. Intubaţia este menţinută de obicei 3 zile, detubarea făcându-se în perioada de afebrilitate când nu se mai aspiră secreţii pe sondă. Dacă se impune o perioadă mai lungă de intubaţie, se va recurge la traheostomie.
- ➢ ventilaţia artificială indicată în prezenţa următoarelor situaţii:

- PaO_2 < 50 mm Hg în condiţiile aportului suplimentar de O_2;
- cianoză;
- $PaCO_2$ > 55 mmHg;
- acidoză progresivă;
- epuizarea fizică a copilului;
- tulburări ale stării de conştienţă;
- tahicardie;
- tahipnee;
- răspuns inadecvat la tratament.

Prognosticul însă este în general bun.

Epiglotita (laringita acută supraglotică)

Este o celulită bacteriană rapid progresivă, localizată la epiglotă şi ţesuturile regiunii supraglotice, cu risc major de obstrucţie completă.

Reprezintă o mare urgenţă pediatrică, fiind o afecţiune foarte gravă, cu evoluţie fulminantă, uneori dramatică, putând pune viaţa în pericol.

Etiologia este bacteriană, în 95% din cazuri fiind determinată de *Haemophilus influenzae* tip B şi mult mai ra de streptococ grup A, pneumococ şi stafilococ.

Tabloul clinic se caracterizează prin:

- apariţia bolii mai frecvent la vârsta 2-7 ani;
- prodrom de infecţie a căilor respiratorii superioare prezent doar în 25% din cazuri, în majoritatea cazurilor debutul fiind brusc în interval de 3-4 ore, în plină stare de sănătate;
- la copilul mic, prima manifestare poate fi instalarea rapidă a unei insuficienţe respiratorii;
- afectarea stării generale, cu letargie;
- refuzul alimentaţiei şi a ingestiei de lichide din cauza durerilor faringiene;
- disfagie la copilul mare;
- prezintă tulburări de deglutiţie care fac ca saliva să se scurgă în permanenţă din gură, care este mereu întredeschisă, element foarte important pentru diagnostic, deoarece epiglotita este singura entitate clinică care asociază sialoree cu stridor, dar stridorul este mai puţin sonor decât în forma subglotică şi se însoţeşte de bătăi ale aripilor nasului şi tiraj superior;
- spre deosebire de caracterul aspru din obstrucţiile subglotice, în epiglotită vocea şi tusea sunt capitonate, estompate;
- copilul se teme şi evită să vorbească sau să plângă (vorbire dureroasă);
- pacientul, mai ales de vârstă mică, poate avea o poziţie caracteristică cu hiperextensia capului;
- copilul mare preferă poziţia şezândă, aplecat înainte (poziţia trepiedului), poziţia de decubit dorsal agravându-i semnele de insuficienţă respiratorie (căderea posterioară a epiglotei tumefiate);
- insuficienţa respiratorie este rapid progresivă, hipoxia conducând la sete de aer, anxietate, cianoză, tahicardie şi comă hipoxică.

În caz de suspiciune de epiglotită sunt interzise:

- poziţia de decubit dorsal (risc de cădere posterioară a epiglotei);
- examenul faringelui cu spatula, care poate declanşa un laringospasm cu obstrucţie completă şi deces.

Examene paraclinice

Radiografia de profil a regiunii cervicale, care este recomandat să se facă înaintea examinării laringelui, permite vizualizarea epiglotei şi pensarea spaţiului retrofaringian.

Majoritatea bolnavilor prezintă leucocitoză importantă cu polimorfonucleare şi deviere la stânga a formulei leucocitare. VSH-ul este crescut şi CRP pozitivă.

Din protocolul de investigaţii a copilului cu epiglotită face parte şi hemocultura, deoarece în 50% din cazuri există bacteriemie cu *Haemophilus influenzae*. *Haemophilus influenzae* încapsulat de tip B poate fi izolat, de obicei şi în culturi din secreţiile nazale, faringiene şi de pe epiglotă.

Antigenul capsular poliribozofosfat poate fi identificat rapid în sânge şi/sau urină prin contraimunoelectroforeză.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice descrise şi pe examenul laringoscopic, efectuat de ORL-ist, dar numai într-un serviciu bine dotat, deoarece în timpul efectuării lui, există risc de laringospasm cu obstrucţie completă şi stop cardiorespirator, situaţie în care este necesară de urgenţă intubaţia sau laringoscopia.

Laringoscopia directă arată o epiglotă inflamată, mult mărită de volum, intens edemaţiată, de culoare roşie aprinsă („ca cireaşa”) care constituie semn patognomonic. De asemenea se constată inflamaţia intensă a ţesuturilor vecine: pliuri aritenoide şi aritenoglotice, corzi vocale şi chiar regiunea subglotică.

Diagnosticul diferenţial cel mai dificil de făcut este cu epiglotita (tabel I)

Tabel I. Diagnosticul diferenţial dintre laringita acută subglotică şi epiglotită

	Laringita acută subglotică	**Epiglotita**
Vârsta	6 luni-3 ani	2-7 ani
Incidenţa sezonieră	Toamna,iarna	Indiferent de anotimp
Etiologie	virală	Bacteriană(95% din cazuri Haemophilus influenzae)
CLINIC debut	progresiv	brutal, în 3-4 ore
febră	variabilă	mare
voce	răguşită	capitonată, estompată
dureri faringiene	absente	prezente
poziţie preferată	niciuna	şezândă şi aplecat înainte
sialoree	absentă	prezentă
disfagie	absentă	prezentă
stridor inspirator	iniţial intermitent apoi permanent	mai puţin sonor decât în laringita subglotică
tuse	aspră,lătrătoare	slabă

Nu sunt obişnuite infecţiile concomitente cu epiglotita, totuşi uneori ele pot apare, putând fi interpretate şi drept **complicaţii** ale bolii:

- adenită cervicală
- pneumonie
- otită
- mai rar meningită şi artrită septică.

Prognostic

Nediagnosticată şi tratată la timp, are un prognostic sever, cu o rată mare de mortalitate (aproximativ 25%), decesul producându-se prin:

- şoc toxicoseptic
- obstrucţie laringiană
- sau prin complicaţii ale traheostomiei.

Tratament

Se va respecta poziţia de confort respirator pe care o adoptă copilul. Nu se va impune forţat poziţia de decubit dorsal pentru examenul clinic şi nici pentru efectuarea unor investigaţii sau manevre terapeutice. Se va evita examenul cavităţii bucale, deoarece există riscul unui spasm glotic fatal.

Chiar dacă la prima evaluare IRA nu pare foarte severă, prioritatea terapeutică absolută constă în restabilirea permeabilităţii căilor aeriene prin intubaţie sau, la nevoie traheostomie. Imediat după intubaţie, dispar semnele de IRA, copilul se linişteşte şi de obicei adoarme. În general, intubaţia este necesară pe o durată de 2-3 zile.

Deoarece etiologia bacteriană este certă, trebuie obligatoriu instituită şi antibioterapie de urgenţă: cefalosporină de generaţia a III-a (cefotaxim sau ceftriaxon 50-100 mg/kg/zi) sau cloramfenicol 50-100 mg/kg/zi, timp de 7-10 zile.

Mai ales la bolnavii intubaţi sau traheostomizaţi, sunt posibile complicaţii pulmonare ce necesită prelungirea antibioterapiei încă 7-10 zile după detubare.

Alături de infecţia pulmonară, alte complicaţii posibile ale traheostomiei sunt pneumotoraxul şi emfizemul mediastinal.

Toţi pacienţii vor beneficia de oxigenoterapie, iar corticoterapia în doze mari, deşi controversată, pare eficientă în combaterea edemului glotic: HHC 20-50 mg/kg/zi i.v. în 4-6 prize (sau alt preparat cortizonic i.v.).

Se mai recomandă aerosoli cu epinefrină racemică 2,5%, administraţi în nebulizări pe mască sau cu presiune intermitent pozitivă, după aceleaşi scheme ca în laringita acută subglotică.

Laringita spasmodică (crupul spasmodic recurent)

Este mai frecventă la copiii de 1-3 ani şi are ca proces patogenic esenţial spasmul laringian.

Etiologia este incertă. Se bănuieşte a fi de etiologie virală, dar nu s-a putut evidenţia o participare directă, virală, în epiteliul respirator.

Sunt cunoscuţi o serie de factori favorizanţi:

- terenul alergic
- factori psihologici (apare la copiii anxioşi, hiperexcitabili)
- rahitismul
- spasmofilia
- paratrofia.

Clinic

Debutul este brusc, de obicei nocturn cu tuse spasmodică, voce răguşită, dispnee inspiratorie, stridor, uneori cianoză.

Simptomatologia se ameliorează rapid, în doar câteva ore, până spre dimineaţă, deseori dispărând până când copilul ajunge la medic.

Ziua copilul se simpte bine, dar persistă vocea răguşită şi tusea bitonală, fără stridor.

Are caracter recidivant, putându-se repeta în nopţile următoare.

Laringoscopia directă evidenţiază edem palid „apos” al regiunii subglotice.

Tratament

Dacă copilul este examinat după ce sindromul laringian obstructiv a dispărut (situaţie frecventă) nu este obligatorie internarea. Se va proceda la liniştirea anturajului, afecţiunea fiind mai mult dramatică decât severă. Se indică doar repaus vocal, atmosferă caldă şi umedă şi identificarea şi tratarea eventualilor factori favorizanţi pentru a evita recidivele.

VI.3.2. BRONŞIOLITA ACUTĂ

C. IORDACHE

Definiţie

Bronşiolita este o boala acuta infectioasa, predominant virala, a tractului respirator, caracteristica sugarului şi copilului mic şi care este consecinta unei obstructii inflamatorii la nivelul cailor aeriene mici.

Etiologie

Virusul sincitial respirator este agentul etiologic major în peste 60% din cazurile de bronşiolita acuta. Serotiparea cu anticorpi monoclonali a impartit virusul sincitial respirator în doua grupe mai, A şi B, diferite prin structura proteinei G. *

Subtipul A cauzeaza cele mai frecvente şi severe infecţii. Un anumit subtip predomina în acelaşi anotimp.

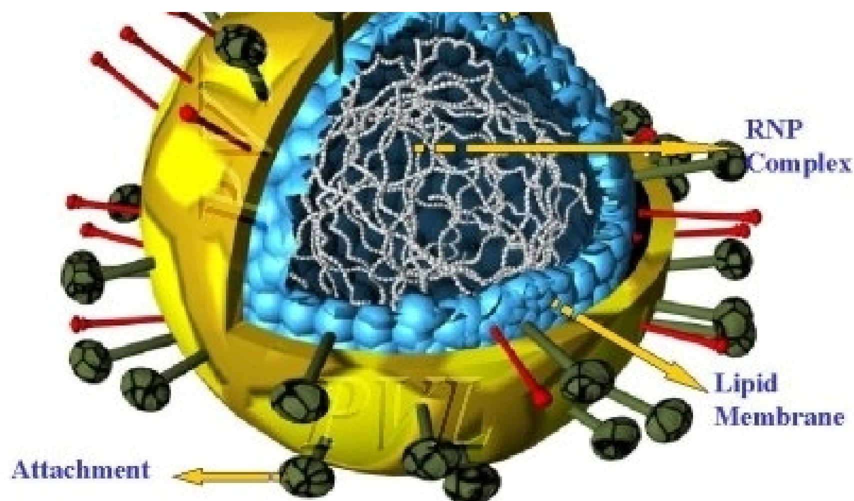


Fig.1: Virusul sincitial respirator

Au fost identificati şi alti agenti patogeni care cauzeaza bronşiolita acuta: virusuri (adenovirusuri, virusuri gripale şi paragripale), Mycoplasma pneumoniae (in special in randul copiilor mai mari şi adulţilor).

Exista o serie de factori de risc pentru bronşiolita. **

Infecţiile cu VSR sunt raspandite pe tot globul şi au caractere similare. Anual apar epidemii de infecţii cu VSR în primii ani de viata, mai ales iarna şi primavara. în general, în epidemiile cu virusuri respiratorii apare fenomenul de "interferenta": initial apar epidemii cu virusuri paragripale 1 şi 2 (toamna tarziu şi la începutul iernii), apoi apar epidemii cu VSR (inuarie-martie), dupa care creste incidenta gripei.

, Factorii de risc pentru bronsiolita sunt: greutatea mica la naştere (nou-născut şi prematur), displazia bronhopulmonară sau alte boli cronice cardio-pulmonare, deficite imune congenitale sau dobandite, absenta alimentaţiei naturale, fumatul prental, condiţii socio-economice precare.
Epidemiologie.

Practic, toti copiii sunt infectati cu VSR în primii ani de viata. Sursa de infectie este reprezentata de copiii bolnavi. Pot apare şi infecţii nozocomiale cu VSR, care sunt mai grave la sugarii cu boli cardiace congenitale, boli pulmonare sau deficite imune (mortalitatea poate atinge 44%).

De obicei, reinfecţiile sunt asimptomatice, adolescentii şi adulţii expusi la un inocul mare de virusuri fac o boala de tip gripal. Perioada de incubatie este de 2-5 zile. Contagiozitatea este foarte mare. Virusul se elimina în cantitate mare 6-21 zile dupa aparitia simptomelor. Transmiterea se face pe cale aeriana sau prin obiecte contaminate.

Imunitatea este incompleta şi de scurta durata, explicand reinfecţiile. Imunitatea este reprezentata de anticorpii prezenti la nivelul mucoasei nazale (IgA).

Patogenie

VSR ajunge la nivelul bronsiolelor cu calibru mai mic de 300 µm, se replica la nivelul epiteliului respirator, determinand:

- necroze intinse (cu inlocuirea celulelor ciliate cu celule cuboide fara cili)
- reactii inflamatorii cu hipersecretie mucoasa, edem şi congestie a mucoasei şi submucoasei, peste care se suprapune spasmul
- asociat exista un infiltrat inflamator peribronsic cu limfocite, plasmocite şi macrofage

Obstructia bronsiolara are ca rezultat creşterea rezistentei la fluxul de aer în expir, cat şi în inspir. Rezistenta crescuta în expir va genera dispnee expiratorie. Obstructia bronsiolara partiala determina producerea emfizemului printr-un mecanism de supapa, iar cand obstructia este completa, aerul acumulat substenotic se resoarbe, producandu-se atelectazii. Sunt alterate schimburile gazoase şi apar hipoxemie precoce în funcţie de gravitatea obstructiei bronsiolare, pentru ca ulterior sa se instaleze hipercarbia şi acidoza respiratorie.

Tablou clinic

Debutul este precedat în perioada de incubatie (2-5 zile) de un prodrom caracterizat prin agitatie psiho-motorie, diminuarea apetitului, rinoree, tuse, eventual febra.

Ulterior (in 2-5 zie), infecţia cu VSR progreseaza spre tractul respirator inferior, cu accentuarea tusei (care devine spastica, cu caracter spasmodic), şi treptat apar semne clinice de insuficienta respiratorie acuta: tahipnee (peste 50-60 respiratii/minut), wheezing, tahicardie, tiraj intercostal şi subcostal, batai preinsiratorii ale aripioarelor nazale.

Examenul clinic al aparatului respirator arata: torace bombat, hipersonoritate la perctie, murmur vezicular diminuat sau abolit-semn de obstructie bronsiolara severa, expir prelungit, raluri bronsice şi uneori raluri subcrepitante şi chiar crepitantefine. Ficatul şi splina sunt coborate datorita emfizemului obstructiv generalizat, ceea ce poate conduce la diagnosticul eronat de insuficienta cardiaca congestiva.

Forme clinice

1. Bronşiolita acuta emfizematoaa- caracterizata prin febra, anorexie, insuficienta respiratorie progresiva, evoluţie benigna, cu vindecare în 7-8 zile
2. Bronşiolita edematasa- este mai rara, precedata de un prodrom rinofaringian, caracterizata prin asocierea la sindromul respirator sever a unui sindrom cardiovascular, unui sindrom neurologic, unui sindrom de coagulare intravasculara diseminata şi a unui ileus dinamic (toxic, prin dereglari neurovegetative, prin colaps sau prin hipokaliemie) şi a varsaturilor “in zat de cafea”.

Investigaţii paraclinice şi de laborator

Examenul radiologic:

Radiografia toracică este indicata în urmatoarele situatii: forma severa de boala, deteriorare brusca a starii de sanatate, existenta unei pneumopatii sau cardiopatii subiacente, diagnostic incert de bronşiolita.

Se evidentiaza emfizem generalizat, hipertransparenta campurilor pulmonare, coaste orizontalizate, aplatizarea cupolelor diafragmatice, accentuarea tramei interstitiale pulmonare şi aparitia uneori a unor opacitati micronodulare (microatelectazii).

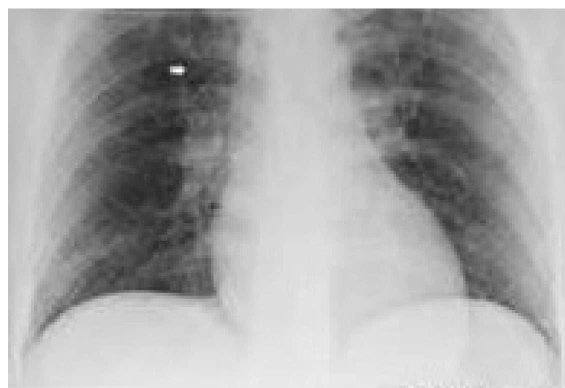




Fig. 2. Bronşiolita- forma emfizematoasa **Fig. 3. Bronşiolita-forma edematoasa**

In forma edematoasa de bronsilita, transparenta pulmonară este difuz diminuata datorita edemului interstitial, exudatiei cailor aeriente şi prezentei unor opacitati rau delimitate.

Hemoleucograma nu este indicat de rutina în bronşiolita acuta; aspectul caracteristic de boala virala nu este observat.

Pulsoximetria este indicata la toti bolnavii cu bronşiolita acuta şi detresa respiratorie. Se considera hipoxemie valori ale saturatie în oxigen <92%. Dozarea gazelor sangvine (arteriale sau capilare) este indicata în cazurile severe de boala pentru diagnosticarea acidozei şi hipercapniei. Ionograma serica este indicata în formele severe de boala (hipokaliemie, sindrom de secretie inadecvata de ADH şi hionatremie).

Identificarea VSR se face prin: culturi virale (tehnica gold standard), teste rapide de detectie a antigenelor (imunofluorescenta directa, imunoanaliza enzimatica), determinarea titrului de anticorpi în faza acuta şi apoi în convalescenta.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de bronşiolita acuta este unul clinic, pus pe baza urmatoarelor criterii:

- elemente anamnesice de infectie virala a cailor aeriene respiratorii: rinoree (asociata sau nu cu tuse sau febra)
- contact recent cu un pacient cu infectie respiratorie virala
- epidemie cu VSR
- semne de obstructie bronsiolara : wheezing, hiperinflatie
- primul episod de obstructie bronsiolara

Elementele paraclinice (testele etiologice, examenul radiologic) sunt elemente importante pentru diagnostic..

Diagnosticul etiologic rareori schimba terapia bronşiolitei acute, incat testarea de rutina pentru VSR este recomandata doar în bronşiolita acuta asociata cu boli preexistente.

Diagnosticul de severitate a bolii a fost apreciat pe baza scorului pentru evaluarea detresei respiratorii şi care clasifica bronşiolita acuta. *

Diagnosticul diferential al bronşiolitei se va face cu: corpi straini traheobronsici, malformaţii congenitale ale cailor aeriene superioare, astm bronsic, bronhopneumonia asociata cu hiperinflatie, insuficienta cardiaca, boli congenitale cardiace, bronhomalacie, sepsis.

Tratament

Tratamentul profilactic consta în evitarea persoanelor cu infecţii virale mai ales în perioadele epidemice, creşterea rezistentei generale a organismului prin alimentaţie corespunzatoare varstei, calirea organismului.

Tratamentul presupune:

1. Spitalizarea: se va face atunci cand nu se poate monitoriza atent starea bolanvului, cand vârsta copilului este mai mica de 3 luni, cand pacientul este prematur sau are o patologie respiratorie sau cardiovasculara subiacenta, precum şi în situatia în care se impune monitorizarea hidroelectrolitica, acidobazica şi atunci cand hipoxemia sau detresa respiratorie impun reglarea saturatiei în oxigen >92%

2. Pozitia pacientului este în decubit dorsal, cu trunchiul ridicat.

Clasificarea severitatii bronşiolitei acute ***

Severitate	Usoara	Medie	Severa
Alimentare po	posibila	dificila	imposibila
Detresa respiratorie	Absenta sau minima	Medie (tiraj, batai ale aripioarelor nazale	Severa (tiraj, batai ale aripioarelor nazale, geamat)
Hipoxemie	nu	Da (corectabila cu O_2)	Da (posibil necorectabila cu O_2)
Apnee	nu	Posibil (perioade scurte)	Posibil (perioade frecvente si/sau prelungite)

3. Aportul de lichide în bronşiolita trebuie reglat cu precauţie, existand riscul deshidratarii (prin aport insuficient, polipnee sau varsaturi), cand datorita secretiei inadecvate de ADH apare hiponatremia ce poate cauza convulsii şi apnee recurenta. Trebuie evitata şi hiperhidratarea, care poate accentua obstructia bronsica.

Lichidele vor fi administrate pe cale orala, calea intravenoasă fiind recomandata la bolnavii cu detresa respiratorie severa. Se considera ca la bolanvul care necesita oxigen, administrarea lichidelor se va face pe cale intravenoasă.

4. Oxigenoterapia trebuie sa mentina valorile saturatiei în oxigen >92%; sunt acceptate şi valori ale SpO2 de 90-92% daca bolnavul nu prezinta detresa respiratorie şi se alimenteaza corespunzator.

5. La un procent mic de cazuri se impune ventilaţia mecania. Indicaţiile absolute ale ventilaţiei mecanice sunt: apneea recurenta cu hipoxemie severa şi acidoza progresiva sau persistenta. Indicaţii relative ale ventilaţiei mecanice: saturatie în oxigen <85%, accentuarea progresiva a detresei respiratorii şi alterarea senzoriului.

6. Aerosolii cu clorura de sodiu 3% în asociere cu un bronhodilatator (adrenalina) sunt benefice în bronşiolita acuta.

7. Medicatia bronhodilatatoare intervine asupra spasmului bronsiolar suprapus peste edem şi hipersecretie. Aceasta medicatie consta din:

-beta-2 adrenergice. Adrenalina racemica administrata pe cale inhalatorie are, pe langa efectul beta-2-adrenergic bronhodilatator, şi efecte alfa-adrenergice vasoconstrictoare de scădere a edemului mucoasei; se poate adesea insoti de efecte secundare: hipotensiune, tahicardie, bradicardie, sincopa. Doza la copil este de 0,05 ml/kg/doza pana la 0,5 ml/kg/doza diluata în 3 ml ser fiziologic şi administrata de 2-3 ori pe zi

-bromura de ipratropium se administrează în obstructia bronsiolara, în doza de 15 picaturi de 3 ori pe zi din solutia 0,25%, administrata în ser fiziologic; produce ameliorare clinica şi imbunatateste saturatia în oxigen.

-teofilina şi-a dovedit eficienta în bronşiolita acuta insotita de insuficienta respiratorie în doza de 10-20 mg/kg; în condiţii de febra, hipoxemie şi insuficienta cardiaca, scade clearance-ul teofilinei, favorizand astfel intoxicatia şi pentru deplina siguranta se impune dozarea concentratiei serice a acestui medicament.

*** Bronsiolita obliteranta - Bronsiolita caracterizata prin obliterarea totala sau partiala a bronhiolelor de catre mase nodulare ce contin tesut de granulatie şi fibros.

8. Corticosteroizii sunt indicati în faza acuta a unor forme severe de bronşiolita care necesita ventilaţie mecanica; de asemenea, sunt indicati pentru prevenirea wheezingului sau reducerea duratei acestui episod la prescolar, precum şi dupa o bronsilita acuta contractata la vârsta de 1 an.

9. Antibioterapia de rutina nu modifica evoluţia bolii. Are indicatie absoluta în prezenta unor opacitati micronodulare pe radiografia toracică, în caz de suprainfectie bacteriana (otita medie acuta, tablou clinic de septicemie, crize de apnee).

Indicaţiile antibioterapiei sunt relative în caz de agravare brusca a starii generale, leucocitoza >13.000/mm^3 cu devierea la stânga a formulei leucocitare, proteina C reactiva crescuta.

Se prefera amoxicilina-clavulanat, cefalosporine (Cefotaxim, Ceftriaxon, etc).

10. Agentii antivirali: ribavirina are un spectru antiviral larg in vitro; desi reduce numarul de zile de ventilaţie mecanica, nu exista date suficiente pentru a fi folosita de rutina în infecţiile severe cu VSR. Se administrează în aerosoli 20 mg/ml solutie, pe o perioada de 12-18 ore/zi, 3-7 zile.

11. Imunoglobulinele VSR administrate intravenos în doza de 750 mg/kg/luna în perioadele epidemice la bolnavii cu risc

12. Combinatia de anticorpi umanizati monoclonali din grupa IgG1K produsi prin recombinarea ADN-ului prin acţiune directa asupra proteine F din VSR se administrează în doza de 15 mg/kg/doza/luna în perioadele cu incidenta maxima a infecţiilor cu VSR (pana la 5 doze).

Preparatul se numenste Synagis (palivizumab) şi este folosit în special pentru prevenirea infecţiilor grave cu VSR mai ales la copiii şi sugarii cu risc ridicat.

Complicatiile apar mai frecvent la copiii cu afecţiuni cardiace sau pulmonare preexistente. Acestea pot fi: sindromul de detresa respiratorie acuta, bronşiolita obliteranta*, insuficienta cardiaca, miocardita, aritmii. Şi tratamentul poate determina complicatii: infecţii nosocomiale, aritmii induse de beta-2-adrenergice, complicatii ale ventilaţiei mecanice.

VI.3.3. PNEUMONII NONBACTERIENE

C. IORDACHE

Date generale

Pneumonia este o infecţie a parenchimului pulmonar. Diversi agenti patogeni: micoplasme, chlamidii, rickettsii, virusuri, fungi şi paraziţi pot determina pneumonia. Astfel, pneumonia nu este o boală singulară, ci un grup de infecţii specifice, fiecare cu epidemiologie, patogenie, tablou clinic şi evoluţie clinică diferite. Identificarea microorganismului etiologic este de primă importanţă, deoarece ea este cheia terapiei antimicrobiene adecvate. Totuşi, din cauza gravităţii infecţiei, pacienţii trebuie să înceapă de cele mai multe ori un tratament antimicrobian de urgenţă, de obicei înainte de confirmarea de laborator a agentului cauzal. Etiologia specifică rămâne incertă la aproape 1/3 din pacienţi, mai precis, când nu se poate obţine sputa, hemoculturile sunt sterile şi nu există lichid pleural. Confirmarea serologică presupune o perioadă de săptămâni, datorită formării tardive a anticorpilor specifici.

Alegerea iniţială a terapiei specifice este de obicei empirică, bazată pe circumstanţele apariţiei infecţiei, pe tabloul clinic, pe existenţa modificărilor la radiografia toracică, frotiurile din spută sau din alte fluide organice şi pe cunoaşterea tiparelor curente de sensibilitate la agenţii patogeni. După ce a fost identificat agentul etiologic, se poate opta pentru alegerea terapiei antiinfectioase specifice.

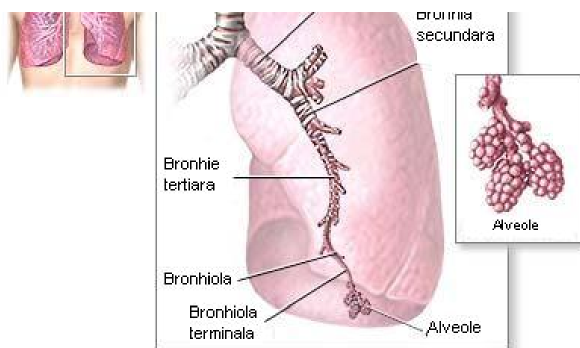


Fig. 1. Structura arborelui traheo-bronsic

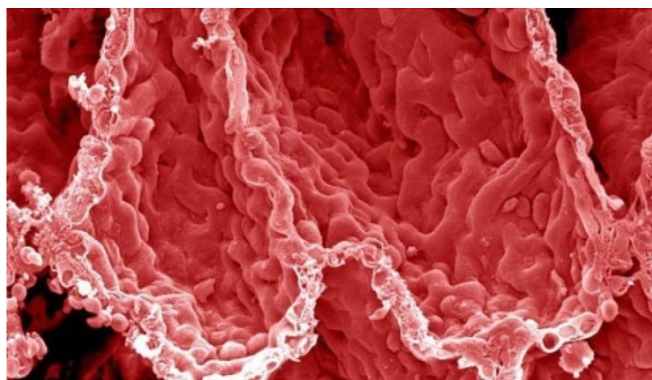


Fig. 2. Perete alveolar

Mecanisme de apărare

Plămânul este o structură complexă, compusă din agregarea unor unităţi formate prin ramificarea progresivă a căilor respiratorii. Aproximativ 80% din celulele care tapetează căile respiratorii centrale sunt ciliate, pseudostratificate, celule epiteliale cilindrice, iar procentul scade în căile respiratorii periferice. Fiecare celulă ciliată conţine aproximativ 200 de cili care se mişcă în valuri, de circa 1000 de ori pe minut, cu o componentă rapidă anterogradă şi una retrogradă, mai lentă. Mişcarea cililor este coordonată şi între celulele vecine, aşa încât fiecare undă se propagă către orofaringe. Cilii sunt acoperiţi de o peliculă groasă de 5 până la 10 µm, compusă din două straturi. Stratul exterior este vâscos şi reţine particulele. Cilii vin în contact cu stratul interior mai puţin vâscos. În timpul mişcării anterograde, vârful cililor atinge tangenţial gelul vâscos şi îl propulsează spre orofaringe. La revenire, cilii se mişcă numai în stratul inferior, de rezistenţă scăzută. Pereţii alveolari sunt formaţi din endoteliu capilar, care tapetează reţeaua de capilare anastomotice, membrana bazală capilară, ţesutul interstiţial, membrana bazală alveolară şi epiteliul celulelor alveolare (care sunt fie

pneumocite plate de tipul I, ce acoperă 95% din suprafaţa alveolară, fie pneumocite de tip II – producătoare de surfactant), şi fluid epitelial.

Fiziopatologie

Procesul pneumonic poate interesa la început interstiţiul sau alveolele. Interesarea unui întreg lob poatra numele de *pneumonie lobară*. Când procesul este restrâns la alveolele aflate în contiguitate cu bronhiile, apare *bronhopneumonia*.. Atunci când ţesutul pulmonar necrotic comunică cu şi se elimină prin căile aeriene, apar cavităţile, rezultând fie pneumonie necrozantă (multiple cavităţi mici, fiecare <2cm în diametru, în unul sau mai multe segmente sau lobi bronhopulmonari), fie abces pulmonar (una sau mai multe cavităţi >2cm în diametru). Clasificarea pneumoniilor se face în special în funcţie de microorganismul cauzal şi, mai rar, în funcţie de aceste caracteristici anatomice.

DIAGNOSTIC

Radiografie

Radiografiile pulmonare pot confirma prezenţa şi localizarea infiltratelor pulmonare; evaluează extinderea infecţiei pulmonare, determină gradul interesării pleurale, al cavitaţiei pulmonare sau al adenopatiei hilare şi cuantifică răspunsul la terapia antimicrobiană. Totuşi, radiografiile pulmonare pot fi normale la pacienţii care nu pot dezvolta o reacţie inflamatorie (de exemplu, la cei cu agranulocitoză) sau foarte precoce în procesul de constituire al infiltratului.

Examenul sputei

Examinarea sputei rămâne cheia în evaluarea pacientului cu pneumonie acută bacteriană. Din nefericire, materialul expectorat este frecvent contaminat cu bacterii potenţial patogene, care colonizează tractul respirator superior şi, în anumite situaţii, pe cel inferior, fără a produce întotdeauna stări de boală. Această contaminare reduce specificitatea oricărei probe din căile respiratorii inferioare. S-a estimat că prin metodele obişnuite de laborator se poate determina agentul patogen în mai puţin de 50% din cazuri din eşantioanele de spută ale bolnavilor cu pneumonii cu *S. pneumoniae* însoţite de bacteriemie. Mai mult, câţiva agenţi patogeni foarte frecvenţi, precum anaerobii, *Mycoplasma, Chlamydia, Pneumocystis*, micobacterii, fungi şi *Legionella* nu pot fi cultivaţi prin metodele de rutină.

Proceduri invazive

Aspiraţia transtraheală (ATT), metodă foarte populară cu mai multe decade în urmă, nu se mai foloseşte decât rar astăzi. Deşi sensibilitatea procedurii este mare (aproape 90%), specificitatea este mică.

Puncţia pulmonară transtoracică percutanată foloseşte un ac mic, care este împins în aria de condensare pulmonară sub ghidaj radiologic. Procedura necesită cooperarea pacientului, hemostază eficientă şi capacitatea de a suporta hemoragia pulmonară sau pneumotoraxul.

Bronhoscopia cu fibre optice

Bronhoscopia cu fibre optice este sigură şi relativ bine tolerată şi a devenit procedura invazivă standard pentru obţinerea secreţiilor din tractul respirator inferior, atunci când aceasta se impune la pacienţii cu afecţiune severă, sau la imunocompromişii care asociază o pneumonie progresivă sau complexă.

Biopsia pulmonară deschisă este necesară mai ales la pacienţii imunocompromişi, cu pneumonie progresivă, atunci când probele obţinute bronhoscopic nu sunt relevante.

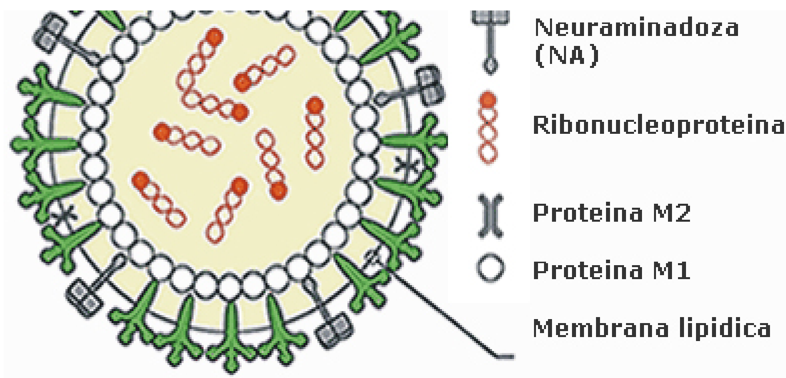
Alte teste diagnostice

Hemoleucograma este utila în intuirea caracterului bacterian sau viral al bolii şi în demonstrarea eventualei anemii (nutritionale sau inflamatorii) asociate. Testele inflamatorii (VSF, Fg, CRP) au adeseori valori crescute.

Cultura pozitivă din sânge sau lichidul pleural se consideră că semneaza diagnosticul etiologic al pneumoniei. Studiile serologice sunt utile uneori în determinarea etiologiei anumitor tipuri de pneumonie, deşi diagnosticul serologic, datorită faptului că este adeseori întârziat de necesitatea de a demonstra o creştere de cel puţin 4 ori a titrului de anticorpi, este, de regulă, retrospectiv.

Pneumonia gripala

Etiologie: Virusul gripal sau myxovirus influenzae face parte din genul Influenza virus, familia Orthomyxoviridae**.** Existã 3 tipuri de v. gripale A, B, C clasificate în funcţie de tipul antigenic de ribonucleoproteinã din structura virionului.Virionul este sferic şi are un diametru de 80 – 100 nanometri. Structura virusului gripal este reprezentatã de învelisul viral şi nucleocapsida viralã.



Epidemiologie: Virusul gripal este caracterizat printr-o mare frecventã a variatiilor antigenice: anuale în cazul tipului A, mai rar în cazul tipului B şi niciodatã în cazul tipului C. Modificãrile antigenice duc la aparitia de variante ale virusului gripal fatã de care populatia prezintã un grad scãzut sau nu prezintã imunitate, determinând aparitia epidemiilor şi pandemiilor.

Fig. 3. Virusul gripal

Clinic:debut gripal tipic;la 24-36 h->dispnee progresiva, tahipnee şi respiratie superficiala, expectoratie spumoasa cu striuri sanguinolente; apoi apare detresa respiratorie, cu tahipnee, tahicardie, cianoza şi manifestari de hipoxie severa, murmur vezicular inasprit, raluri inspiratorii la baze ulterior sibilante.

Examinari de laborator: leucocitoza, ↑ leucocitelor imature.

Radiologic: opacitati infiltrative interstitiale şi alveolare ce iradiaza de la hil ce sugereaza un edem pulmonar de origine cardiaca.

Prognostic sever şi mortalitate mare datorita insuficientei respiratorii acute, CID, insuficientei renale acute şi hipotensiunii arteriale.

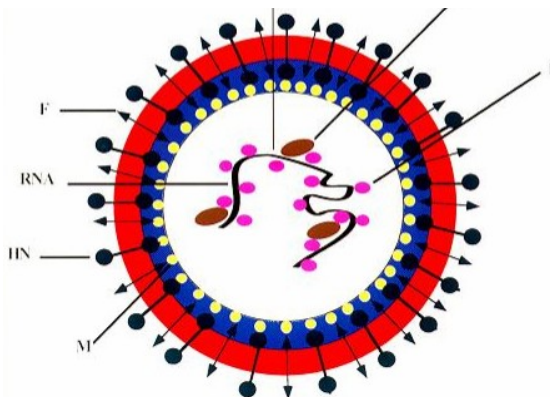


Fig. 4. Virus paragripal

Tratament: oxigenoterapie, hemisuccinat de hidrocortizon, dopamina, solutii macromoleculare, tratament simptomatic (antitermice, fluidifiante, expectorante, tapotaj, kinetoterapie, aspirarea secretiilor)

Pneumonia cu virusuri paragripale

Virusurile paragripale fac parte din genul Paramyxovirus. Sunt cunoscute 4 tipuri (1,2,3,4) de virusuri care determinã îmbolnãviri la om. Genomul acestor virusuri este un lant monocatenar de ARN care împreunã cu nucleoproteinele formeazã nucleocapsida. La exterior au un învelis lipidic în care sunt inserate glicoproteinele HN şi F şi proteina M. Efectul citopatic caracteristic este de formarea de sincitii.

Epidemiologie

Infecţiile paragripale sunt rãspândite pe tot globul, producând 1/3 din totalul infecţiilor cãilor aeriene inferioare dintr-un an la copii sub 5 ani. De asemenea pot determina infecţii ale cãilor aeriene superioare atât la copii cât şi la adulţi, precum şi afecţiuni bronhopulmonare la imunodeprimati. Infecţiile cu virusurile paragripale tipurile 1 şi 2 apar în epidemii bienale, mai ales toamna. Ele determinã peste 50% din cazurile de crup viral la copii. Tipul 3 de virus determinã epidemii de bronşiolitã şi pneumonii la sugarii sub 6 luni (pe locul 2 dupã v. sincitial respirator). Epidemiile au un caracter exploziv (asemãnãtor gripei) şi apar predominent primãvara. Virusurile paragripale pot determina epidemii intraspitalicesti care afecteazã mai ales sugarii (infecţii nosocomiale).

Sursa de infectie este omul bolnav. Transmiterea se face pe cale aerogenã sau prin intermediul mâinilor contaminate cu secretii. Contagiozitatea este ridicatã în primele zile de boalã şi apoi scade rapid. Imunitatea dupã boalã este relativã, reinfecţiile fiind posibile şi este determinatã de anticorpii neutralizanti de la nivelul mucoasei nazale (Ig A secretorii).

Clinic, paraclinic şi radiologic boala prezinta trasaturi similare celor descris la pneumonia gripala. Tratamentul este similar pneumoniei gripale.

Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*

Epidemiologie: se transmite pe cale inhalatorie; la copii şi tineri poate determina mici epidemii; perioada de incubatie este de 2-3 săptămâni

Patogenie: microorganismul se leaga de celulele epiteliale ale tractului respirator, initiaza o injurie locala şi penetreaza mucoasa respiratorie realizand un proces inflamator

Morfopatologie: pneumonita interstitiala şi alveolara insotita de bronsita şi bronşiolita

Clinic: debut insidios cu febra, cefalee, afectarea medie a starii generale; rinita, coriza, traheobronsita, tuse neproductiva, persistenta; la debut percutie şi auscultatie fara modificari; ulterior subcrepitante fine bilateral bazal sau sibilante şi subcrepitante bazal

Manifestari extrapulmonare- sinuzita, otita ,meningita ,conjunctivita ,adenopatii ,afectare hepatica sau renala

Paraclinic:

1. examen radiologic- opacitati difuze, cu margini imprecise, hilifuge;
- infiltrate dense,centrale,cu margini estompate
- condensari sistematizate
- opacitati reticulonodulare cu margini imprecise
2. examene de laborator necaracteristice-VSH mult accelerata; leucocitoza cu limfomonocitoza
3. examen serologic- culturi pe medii speciale;se observa aglutinine la rece (IgM) şi anticorpi IgG la 1 săptămână de la debutul infectiei cu seroconversie în 3-4 săptămâni

Evoluție: favorabila sub tratament

Complicatii:
- hematologice->anemie hemolitica autoimuna, trombocitopenie, CID
- dermatologice->rash, eritem nodos, sdr.Stevens-Johnson
- cardiace->miocardite,pericardite
- neurologice->meningita,meningoencefalita,ataxie cerebeloasa,neuropatii periferice şi de nervi cranieni

Tratament: Eritromicina 50 mg/kg/zi, Claritromicina 15 mg/kg/zi, Tetraciclina 25-50 mg/kg/zi impartit în 4 prize- se administrează numai la copii peste 7 ani, Doxiciclina- 4 mg/kg/zi în prima zi, apoi 2 mg/kg/zi (doar la copii peste 8 ani).

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*

Pneumocystis carinii este un agent patogen oportunist care cauzeaza pneumonie la gazda compromisa imunologic. Taxonomia P. carinii a fost mult timp controversata; studii recente îl situeaza mai mult în clasa fungilor. Principalele stadii de dezvoltare a microorganismului cuprind trofozoitii pleomorfi de dimensiuni mici (1-4 µm) sau chistul, de 5-8 µm, care prezinta un perete celular gros şi contine pana la opt corpi intrachistici şi prechistul, un stadiu intermediar. Ciclul biologic al P. carinii implica reproducerea sexuata la nivelul chistului, care se incheie prin eliminarea corpilor intrachistici.

Epidemiologie

P. carinii are o distributie ubiquitara la populatia umana. Anchetele serologice au aratat ca cei mai multi copii sanatosi au fost expusi la acest agent în jurul varstei de 3-4 ani. P. carinii este transmis pe cale aeriana. Transmiterea interumana a fost sugerata de aparitia focarelor de pneumocistoza la copii debilitati institutionalizati şi în spitalele care trateaza pacienţi imunodeprimati. Perioada de incubatie este cuprinsa între 4-8 săptămâni.

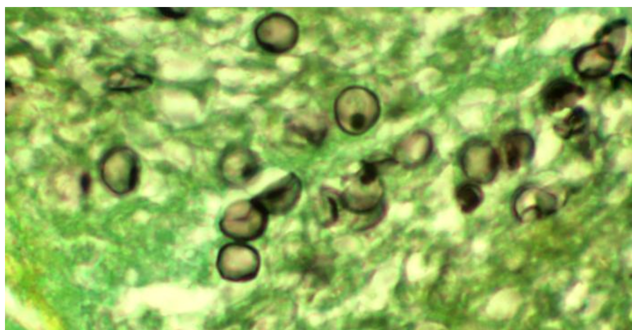


Fig. 5. Chisti *Pneumocystis carinii*

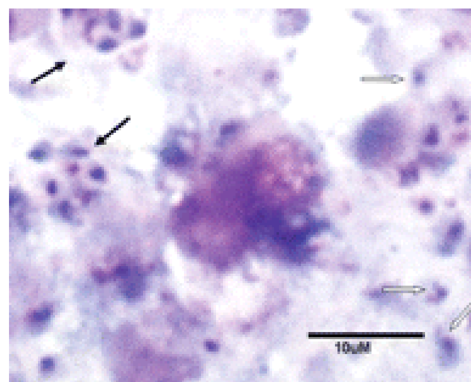


Fig. 6. Chisti şi trofozoiti *Pneumocystis carinii*

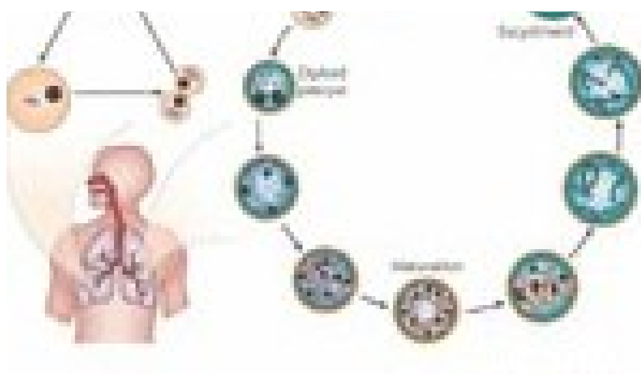


Fig. 7. Ciclul biologic al *Pneumocystis carinii*

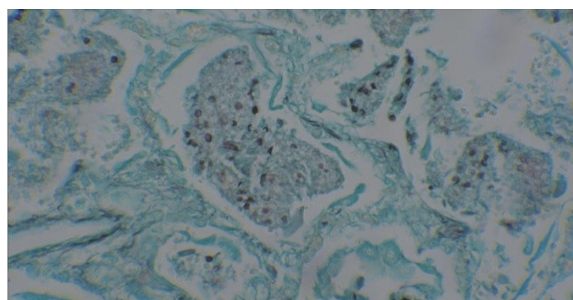


Fig. 8. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*

Patogenie şi anatomopatologie

Pneumonia cu P. carinii apare la prematuri, sugarii malnutriţi, copii cu imunodeficienţe primare, pacienţii care primesc tratament imunosupresiv (in mod special corticosteriozi) pentru neoplazii, transplat de organe şi alte afecţiuni şi la persoanele cu SIDA. Incidenţa pneumocistozei la pacienţii infectati cu HIV depaseste cu mult pe cea din cazul celorlalte gazde imunocompromise.

Pe sectiunile pulmonare colorate cu hematoxilina şi eozina, alveolele sunt pline cu exsudat tipic cu aspect spumos, vacuolat. Daca boala este severa, mai pot exista edem interstitial, fibroza şi formarea de membrane hialine. Modificarile inflamatorii ale gazdei constau de obicei în hipertrofierea celulelor alveolare de tip II, un raspuns reparator tipic, şi un uşor infiltrat interstitial cu celule mononucleare. Sugarii malnutriti prezinta un infiltrat plasmocitar intens, care la început a dat acestei boli denumirea de „pneumonie interstitiala plasmocitara".

Caracteristici clinice

Pacienţii cu pneumonie data de P. carinii dezvolta dispnee, febra şi tuse neproductiva. Simptomatologia la pacienţii fara SIDA debuteaza deseori dupa ce a fost scăzuta doza de glucocorticoizi şi dureaza de obicei 1-2 săptămâni. Pacienţii cu SIDA prezinta manifestari relativ subtile. Cu toate acestea, tabloul clinic al fiecarui pacient este destul de variabil şi de aceea o suspiciune crescuta şi o anamneza atenta sunt elementele cheie pentru diagnosticul precoce. Examenul fizic deceleaza tahipnee, tahicardie şi cianoza, dar auscultatia pulmonară deceleaza putine tulburari.

Caracteristici paraclinice

Formula leucocitara este variabila şi depinde în general de boala de baza a pacientului. Analiza gazelor sanguine arteriale demonstreaza hipoxie, creşterea gradientului alveolo -arterial al oxigenului (PaO_2 — PaO_2) şi alcaloza respiratorie.

Pot exista modificari ale testelor functionale respiratorii (capacitatea de difuziune) şi o captare crescuta la tehnicile imagistice nucleare (scintigrafie cu galiu). Au fost raportate niveluri crescute ale lactat dehidrogenazei (LDH), reflectand probabil lezarea parenchimului pulmonar, dar acestea nu sunt specifice pentru infecţia cu P. carinii. În general, modificarile analizelor de laborator sunt mai puţin severe la pacienţii cu SIDA decat la cei fara SIDA.

Semnele clasice la radiografia pulmonară constau în infiltrate difuze bilaterale care incep din regiunile perihilare, dar au fost raportate de asemenea şi o varietate de manifestari atipice (densitati nodulare, leziuni cavitare). Pacienţii carora li se administrează pentamidina în aerosoli prezinta o creştere a frecventei infiltratelor lobului superior şi a pneumotoraxului. În fazele incipiente ale pneumocistozei, radiografia pulmonară poate fi normala.

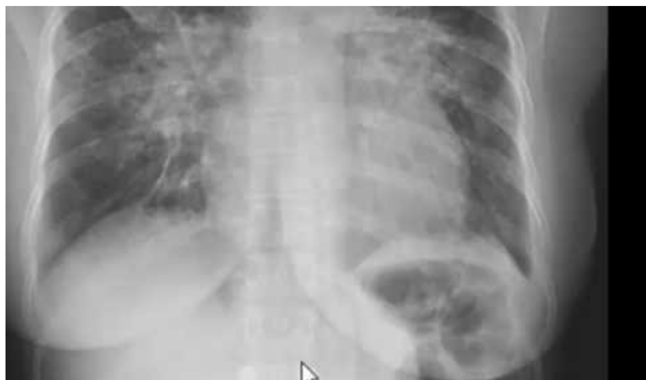


Fig. 9. Pneumonie cu Pneumocystis carinii

Desi P. carinii de obicei ramane cantonat în plamani, s-au intalnit cazuri de infectie diseminata, atat la pacienţii cu SIDA cat şi la cei fara.

Tratament

Indicaţiile pentru administrarea profilaxiei primare la gazdele a caror imunosupresie are alta cauza, sunt controversate. Profilaxia secundara este indicata pentru toti pacienţii care s-au insanatosit dupa o pneumonie cu *P. carinii*. Regimul profilactic recomandat consta din administrarea unui regim cu doza dubla de TMP-SMX (160 mg TMP, 800 mg SMX) o data pe zi. Limitarea majora a TMP-SMX este frecventa crescuta a reactiilor adverse la pacienţii infectati cu HIV. Regimurile terapeutice alternative recomandate includ TMP-SMX la o doza sau o frecventa de administrare mai redusa, dapsona în monoterapie, dapsona, pirimetamina şi leucovorinul şi pentamidina administrata sub forma de aerosoli (administrata într-un nebulizator Respirgard II). Desi nu exista recomandari specifice pentru prevenirea raspandirii *P. carinii* în institutiile medicale, pare a fi prudenta prenirea contactului direct între pneumocistoza şi alte gazde susceptibile.

Pneumonia cu *Legionella pneumophila*

Familia Legionellaceae cuprinde 41 de specii, cu 63 serogrupuri. Speciile de L. pneumophila determina 80-90% din infecţiile umane ale grupului şi includ cel puţin 14 serogrupuri; serogrupurile 1, 4 şi 6 sunt cel mai adesea implicate în infecţiile umane. Pana în prezent, alte 17 specii de Legionella au fost implicate în infecţii la om, dintre acestea cele mai frecvente sunt: L. micdadei (agentul pneumoniei Pittsburgh), L. bozemanii, L. dumoffii, şi L. longbeachae.

Membrii familiei Legionellaceae sunt bacili gram-negativi aerobi, subtiri, care nu cresc pe mediile microbiologice de rutina.

Epidemiologie

Incidenta pneumoniei cu Legionella depinde de gradul de contaminare a rezervorului acvatic, de susceptibilitatea şi statusul imun al persoanelor expuse apei din acel rezervor, de intensitatea expunerii şi de disponibilitatea testelor de laborator specializate pe baza carora sa se poata pune un diagnostic corect. Boala apare mai frecvnent la copiii nou nascuti şi la copii cu imunosupresie sau boala pulmonară de fond.

Patogeneza

Legionelele intra în plamani via aspiratie sau inhalare directa. Imunitatea mediata celular este mecanismul primar al apararii gazdei în infecţia cu Legionella. Macrofagele alveolare fagociteaza legionelele, dar microorganismele nu sunt omorate, ci prolifereaza intracelular pana la producerea citolizei; bacteriile sunt apoi refagocitate de alte celule recrutante, astfel incat ciclul reîncepe. Pneumonia cu Legionella este mai frecventa şi manifestarile bolii sunt mai severe la pacienţii cu alterarea imunităţii celulare, precum pacienţii infectati cu HIV, pacienţii ce primesc glucocorticoizi, pacienţii cu leucemie cu celule paroase, dar nu printre pacienţii cu alte tipuri de leucemie. Rolul neutrofilelor în imunitate pare sa fie minim: pacienţii cu neutropenie nu sunt predispusi sa contracteze boala. Sistemul imun umoral este activ impotriva legionelelor.

Morfopatologie

Trasaturile caracteristice ale pneumoniei cu Legionella sunt limitate la plamani. Semnele gasite în fragmentele de tesut variaza de la pneumonie multifocala cu inflamaţie lobulara circumscrisa, pana la consolidare multilobara extensiva. La examenul histologic, apar evidente manifestarile de pneumonie fibrinopurulenta cu alveolita intensiva şi bronşiolita. Leziunile care au o durata mai lunga pot avea un aspect nodular, cu o arie centrala de necroza inconjurata de macrofage şi alte celule. Alveolele sunt umplute cu fibrina, neutrofile şi macrofage alveolare.

Examen clinic

Pneumonia cu Legionella este adesea inclusa în diagnosticul diferential al „pneumoniilor atipice", impreuna cu infecţii datorate tulpinilor de Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii şi unor virusuri. Similitudinile clinice între aceste tipuri de pneumonie includ tusea relativ puţin productiva şi o incidenta mica a sputei franc purulente. Oricum,

manifestarile clinice ale pneumoniei cu Legionella sunt de obicei mai severe decat ale majoritatii pneumoniilor „atipice", iar evoluţia şi prognosticul pneumoniei cu Legionella seamana mai mult cu faza bacteriemica a pneumoniei pneumococice decat pneumoniile datorate altor agenti patogeni „atipici".

Perioada de incubare a pneumoniei cu Legionella este 2-l0 zile. Simptomele şi semnele pot varia de la tuse usoara şi o mica ascensiune termica, pana la stupor, cu infiltrate pulmonare diseminate şi insuficienta mai multor organe şi sisteme. Precoce în evoluţia bolii, apar simptome nespecifice: stare de rau general, oboseala, anorexie şi cefalee. Mialgiile şi artralgiile sun neobisnuite, dar atunci cand apar (in putine cazuri) sunt deosebit de marcate. Simptomele de boala respiratorie superioara (inclusiv coriza) sunt rare.

Tusea usoara care apare în pneumonia cu Legionella este puţin productiva. Uneori, sputa poate fi hemoptoica. Durerea toracică poate avea caracter pleuritic şi atunci cand se asociaza cu hemoptizie, poate duce la un diagnostic incorect de embolism pulmonar. Dispneea este intalnita la circa o treime (pana la o jumatate) din pacienţi.

Simptomele gastrointestinale sunt adesea marcate: durerea abdominală, greata şi varsaturile afecteaza 10-20% din pacienţi. Diareea (mai degraba apoasa, decat sanguinolenta) este intalnita în 25-50% din cazuri. Cele mai frecvente acuze neurologice sunt confuzia sau modificarile statusului mental; oricum, simptomele neurologice pot varia de la cefalee şi letargie, pana la encefalopatie. Febra este intotdeauna prezenta.

In 20% din cazuri au fost inregistrate temperaturi de peste 40,5°C. Bradicardia relativa a fost supraestimata ca semn de diagnostic, dar ea apare uneori, afectand pacienţii cu pneumonie severa. Examenul aparatului respirator deceleaza raluri precoce în evoluţia bolii şi semne de consolidare pe masura ce boala progreseaza. Examenul abdomenului poate decela sensibilitate generalizata sau locala.

<u>Teste paraclinice</u>

In cazurile severe poate aparea hiponatremie prin pierdere de sare şi apa. Tabloul biologic mai include alterarea testelor de funcţie hepatica, hipofosfatemie, hematurie, anomalii hematologice şi trombocitopenie.

Diagnosticul de certitudine se stabileste prin vizualizarea bacililor gram-negativi mici, pleomorfi, slab colorati, prin cultura, prin PCR, prin teste serologice sau prin metoda pentru decelarea în urina a antigenului solubil al Legionella.

<u>Modificari radiologice toracice</u>

Practic toti pacienţii cu pneumonie cu Legionella au radiografii toracice anormale (infiltrate pulmonare). Semnele radiologice sunt nespecifice şi nu pot ajuta la distingerea pneumoniei cu Legionella de pneumoniile de alte etiologii. Intr-o treime din cazuri apare revarsat lichidian pleural, iar diagnosticul se bazeaza adesea pe cultura şi testare antigenica (prin metoda folosita pentru urina) a lichidului pleural obţinut la toracenteza.

La pacienţii imunodeprimati, în special cei care primesc glucocorticoizi, se pot remarca mai multe opacitati nodulare rotunde; aceste leziuni se pot extinde şi pot cavita. De asemenea, la pacienţii imunodeprimati pot aparea abcese pulmonare. Progresia infiltratelor radiologice, în ciuda terapiei antibiotice corecte, este frecventa, iar imbunatatirea aspectului radiologie succede cu cateva zile ameliorarea clinica. Rezolutia radiologica completa necesita 1-4 luni.

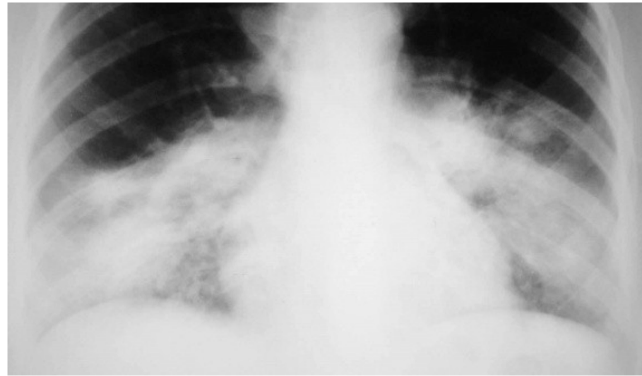


Fig. 10. Pneumonie cu Legionella pneumophila

Reactia de polimerizare în lant (PCR) cu probe de ADN se poate dovedi mai sensibila şi mai specifica decat celelalte metode. PCR s-a dovedit utila în identificarea legionelelor în probe de apa din mediul inconjurator. în prezent se evalueaza sensibilitatea acestei tehnici în testarea produselor patologice.

Tratament

Se pot folosi: Eritromicina 50 mg/kg/zi, Tetraciclina 25-50 mg/kg/zi impartit în 4 prize - se administrează numai la copii peste 7 ani, noile macrolide (azitromicina, claritromicina, roxitromicina şi josamicina). Ciprofloxacina este antibioticul de preferat pentru purtatorii de transplant infectati cu Legionella. La pacienţii cu pneumonii grave cu Legionella, combinatia dintre rifampicina şi un macrolid sau o chinolona este recomandata ca tratament initial. Agentii alternativi includ tetraciclina şi analogii acesteia (doxiciclina, minociclina) şi trimetoprim-sulfametoxazolul.

BIBLIOGRAFIE

1. Doina Ranga, Ana Maria Tudor, Madelena I. Dragan. Viroze respiratorii. www.scribd.com
2. Harrison's Principles of Internal medicine, Ed. 17, Elsevier, 1585-1594
3. Eugen Pascal Ciofu, Carmen Ciofu. Tratat de pediatrie, Ed. I, Editura Medicala, 2001, 233-242
4. Irina Strambu. Pneumopatii Interstitiale difuze. www. scribd.com
5. Dragos Bumbacea. Pneumopatii interstitiale. www. scribd.com
6. www.lerner.ccf.org/virology/banerjee/research.php
7. www. emedicine. medscape.com

VI.3.4. PNEUMONIILE BACTERIENE

N. NISTOR

Pneumoniile bacteriene pot fi comunitare sau nosocomiale.

Pneumonia comunitară este o infecţie a parenchimului pulmonar manifestată prin simptome acute (febră/hipotermie, frisoane, tuse recent apărută, schimbarea caracterului sputei la cei cu tuse cronică, dispnee, dureri toracice) asociată prezenţei unui infiltrat, documentat prin radiografia toracică sau prin evidenţierea ascultatorie a ralurilor sau a suflului tubar şi care survine la un pacient nespitalizat.

Pneumonia nosocomială este o infecţie a ţesutului pulmonar apărută în mediul spitalicesc, neexistând dovada prezenţei în formă acută sau în incubaţie la momentul internării.

Pneumoniile bacteriene pot fi determinate de germeni tipici şi atipici.

Etiologie

Etiologia pneumoniei bacteriene tipice este reprezentată de:
- pneumococ (streptococcus pneumoniae)
- haemophilus influenzae
- moraxella catarrhalis
- stafilococul auriu
- alţi germeni gram negatiiv.

Pneumonia bacteriană atipică este determinată de:
- Mycoplasma pneumoniae
- Legionella
- Chlamidia

Prezumţia etiologică se bazează pe argumente epidemiologice în relaţie cu vârsta copilului:
- la nou născut:

- streptococul grup B
- Escherichia coli
- alţi bacili gram negativi
- stafilococul auriu (la această vârstă cel mai frecvent ca infecţie nosocomială)
- Chlamidia trachomatis

- la vârsta 1 lună – 5 ani:

- pneumococul
- Haemophilus influenzae tip B
- stafilococul auriu
- Chlamidia trachomatis

- la copilul > 5 ani:

- pneumococul
- Haemophilus influenzae
- Mycoplasma pneumoniae

Etiologia a fost modificată după introducerea vaccinării antihaemophilus şi antipneumococică, încât în suspectarea etiologiei unei pneumonii trebuie ţinut cont de statusul vaccinal.

Sub aspect histologic, infecţia bacteriană realizează leziuni de alveolită fibrino-leucocitară, ce se traduce clinic prin apariţia sindromului de condensare parenchinematoasă (absent în pneumoniile interstiţiale virale) şi radiologic prin apariţia unor opacităţi fie lobare (pneumonia), fie lobulare

(nodulare, de tip bronhopneumonie) cu sau fără reacţie pleurală de însoţire. Deoarece distincţia netă dintre pneumonie şi bronhopneumonie este adesea dificilă chiar şi pentru anatomopatolog, tendinţa actuală este de a le descrie în funcţie de etiologie.

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Etiologie şi epidemiologie

Este determinată de Streptococcus pneumoniae (pneumococ),care rămâne cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniilor bacteriene la copil (90% din cazuri). Acesta este un coc gram pozitiv, lanceolat, aşezat în diplo, capsulat. Capsula împiedică fagocitarea bacteriilor. Antigenul capsular, polizaharidic, cu specificitate de tip, poate fi identificat în spută, sânge şi urina bolnavilor, prin contraimunoelectroforeză.

Pneumonia pneumococică apare în orice sezon, dar este mai frecventă în sezonul rece. La copil sunt mai frecvent implicate tipurile 1, 6, 14, 19 şi 23 de pneumococ. Incidenţa maximă a bolii este la vârsta de 6 luni - 4 ani.

Patogenie

Secreţiile infectate din căile respiratorii sunt aspirate, iar cele care nu pot fi îndepărtate de mişcările cililor vibratili, ajung în alveole.

Principalii factori favorizanţi sunt:

- infecţia virală
- insuficienţa cardiacă
- expunerea la fum
- traumatism toracic

În toate aceste condiţii, elementul comun este acumularea de lichid în alveolele pulmonare. Edemul alveolar (indiferent de etiologie) constituie un veritabil mediu de cultură pentru pneumococ.

Infecţia cu virus gripal este un alt factor favorizant al pneumoniei pneumococice, la fel ca şi:

- splenectomia (splina având rol de neutralizare a bacteriilor încapsulate)
- siclemia (datorită deficienţei în opsonine).

Leziunea alveolară din pneumonia pneumococică debutează printr-un edem alveolar în care „plutesc” germenii, iar prin porii Kohn şi bronşiolele terminale se produce extensia centripetă a infecţiei, cu afectarea unor noi alveole. În lichidul alveolar infectat apar leucocite polimorfonucleare (dar şi hematii), el având caracterele unui exudat.

Propagarea procesului pneumonic se limitează, de obicei, la un lob pulmonar, dar este posibilă şi diseminarea hematogenă a infecţiei, în sedii extrapulmonare.

Prin drenarea limfaticelor alveolare în pleură poate apare pleurezie pneumococică şi prin acelaşi mecanism este posibilă şi pericardita pneumococică. În ambele cazuri este vorba de un exudat cu o cantitate mare de fibrină, lichidul putând fi de la seros la purulent.

Hemoculturile sunt pozitive doar în 20-30% din cazuri. S-au evidenţiat şi bacteriemii pneumococice la sugarii şi copiii mici cu febră neexplicată, dar fără alte simptome de boală.

Chiar în cazul în care copilul nu este bolnav, gradul de suspiciune pentru pneumonie pneumococică va creşte dacă:

- vârsta copilului este între 6-24 luni;
- febra > 39°C;
- leucocitoză > 20.000 / mm^3.

În acest context, bacteriemia este tranzitorie şi se remite rapid sub tratament.

Prin diseminare hematogenă pot apare localizări secundare în:

- meninge
- articulaţii
- peritoneu (copiii cu sindrom nefrotic au o susceptibilitate particulară pentru peritonită pneumococică).

Clinic

Clasic, debutul pneumoniei pneumococice la copilul mare este cu:

- hipertermie
- tuse
- junghi toracic

La sugar, debutul este precedat de o infecţie virală a CRS manifestată prin:

- obstrucţie nazală şi rinoree
- scăderea apetitului
- febră.

Urmează creşterea bruscă a temperaturii (> 39°C), agitaţie, uneori insuficienţă respiratorie ± cianoză.

Ulterior sugarul prezintă:

- geamăt expirator
- polipnee (> 40 respiraţii/min)
- tiraj supra şi substernal
- bătăi ale aripilor nasului
- mişcări de piston ale capului
- tuse
- tahicardie (nu totdeauna datorată febrei)

La examenul fizic:

➢ percuţia decelează uneori zone de submatitate sau matitate, care corespunde zonei de condensare a unui lob, dar dacă zona de condensare este în segmentele centrale şi suprafaţa pe care ea se proiectează la peretele toracic nu este suficient de intensă, scăderea sonorităţii la percuţie nu poate fi decelată. La sugar decelarea matităţii semnifică întotdeauna un exudat pleural, în această eventualitate murmurul vezicular fiind abolit;

- ascultaţia pune în evidenţă:

- scăderea intensităţii zgomotelor respiratorii
- raluri alveolare fine
- uneori suflu tubar (dacă zona de condensare este suficient de întinsă).

Abdomenul poate fi destins, meteorizat, prin distensia gastrică ce rezultă prin înghiţirea aerului. Uneori meteorismul „toxic” este atât de important încât mimează un abdomen acut chirurgical.

Relativ frecvent se întâlneşte hepatomegalie datorata insuficienţei cardiace sau numai hiperinflaţiei lobului inferior drept urmată de coborârea diafragmului drept, care împinge ficatul în jos. În caz de afectare a lobului superior drept (situaţie frecventă) se poate instala o rigiditate a cefei, care nu este prin afectare meningeală.

În evoluţie, primele semne care dispar sunt matitatea şi suflul tubar. Uneori, ralurile se aud numai în faza de rezoluţie.

La copilul mic şi şcolar, aspectul clinic este ca şi la adult:

- starea generală grav afectată, cu aspect de boală severă
- un grad de prostraţie uneori impresionant
- în 80% din cazuri debutul e marcat de un frison „solemn”, urmat uneori de 1-2 vărsături.El coincide de obicei cu invazia bacteriană a plămânilor şi este urmat de febră. Repetarea frisoanelor semnifică o complicaţie extrapulmonară;
- junghi toracic la copilul mare (în 70% cazuri), accentuat de mişcările respiratorii şi tuse, corespunzând inflamaţiei pleurale. Dacă se complică cu pleurezie de mare cavitate, durerea toracică este situată de aceeaşi parte cu pleura inflamată, iar în cazul interesării pleurei diafragmatice sediul durerii este abdominal. Durerea abdominală violentă constituie semnul clinic care îl supără cel mai tare pe bolnav şi-l determină să se prezinte la medic. Sunt caracteristice unilateralitatea şi „fixitatea junghiului”;

- la debutul bolii tusea poate lipsi, ceea ce îngreunează uneori diagnosticul, dar ea apare în evoluţie prin iritarea receptorilor tusei din căile respiratorii inferioare de către secreţia de mucus sau exudatul inflamator alveolar;

Copilul mare poate elimina sputa, care uneori are aspect „ruginiu”, datorită pătrunderii de hematii în exudatul alveolar;

- febra este mai mare de 39°C.

Copilul „zace”, are anorexie uneori severă, refuzând orice aport oral de lichide, paloare, acuză senzaţie de slăbiciune.

Pentru pneumonia pneumococică este caracteristică alterarea importantă a stării generale în decurs de numai câteva ore.

La examenul fizic:

- tahipnee
- tahicardie
- extremităţi reci, care la un copil febril semnifică eventualitatea unui colaps
- herpes labial, uneori situat de aceeaşi parte cu segmentul pulmonar afectat
- cianoză moderată perioronazală sau a spaţiului ungheal (consecutivă suspendării unei zone de hematoză, ce corespunde segmentului afectat).

La examenul toracelui:

- scăderea excursiilor respiratorii de partea afectată
- la percuţie: submatitate, care este datorată procesului de condensare alveolară, dar poate fi şi primul semn al unei afectări pleurale asociate. Uneori însă percuţia poate să nu fie semnificativ modificată dacă zona de condensare este la distanţă de peretele toracic şi se interpune şi o zonă de parenchim indemn. Dacă este afectat un lob, în evoluţie apare o zonă de matitate căreia la ascultaţie îi corespunde suflul tubar sau raluri crepitante fine. Poate apare şi frecătură pleurală dacă pe seroasa pleurală se depune fibrină, iar uneori frecătură pericardică care semnalează evoluţia infecţiei la această seroasă. Deşi, şi la această vârstă, apare uneori meteorismul abdominal, ele este mai puţin alarmant ca la sugar.

Examene paraclinice

Examenul radiologic, în majoritatea cazurilor, arată o opacitate unilaterală ce cuprinde un singur lob sau segment, clasic, opacitatea fiind triunghiulară şi având intensitate costală.Cele mai frecvente localizări sunt în lobul mediu şi superior drept.

Uneori traheea este deplasată lateral, iar spaţiile intercostale „pensate” ce sugerează o atelectazie asociată.

Hemoleucograma arată:

- leucocitoză (> 20.000 / mm^3), uneori cu valori mai mari „pseudoleucemice”

- neutrofilie (75-80%)

- deviere la stânga a formulei leucocitare

- leucopenia <5.000 / mm^3, este un semn de prognostic grav.

Toţi reactanţii de fază acută sunt crescuţi: VSH >50 mm/h, proteina C reactivă >20 mg/l.

Examenele bacteriologice şi imunologice sunt singurele care pot confirma etiologia. Este recomandabil să se practice hemoculturi la toţi copiii cu vârsta între 6 luni – 2 ani, chiar dacă nu au semne de localizare a infecţiei, dar care prezintă febră > 39°C şi leucocitoză > 20.000 / mm^3.

La copilul mare, pneumococul poate fi identificat şi în spută.

Pentru demonstrarea etiologiei poate fi utilă tehnica contraimunoelectroforezei sau aglutinării cu latex pentru detectarea polizaharidului capsular specific în sânge, spută, urină sau LCR.

Evoluţia

Cu tratament antibiotic adecvat, febra scade brusc după 1-3 zile, iar semnele clinice regresează progresiv, primele dispărând matitatea şi suflul tubar, ultimul semn fizic care persistă fiind ralurile crepitante fine, care se menţin la nivelul fostului focar de condensare pulmonară.

Reapariţia febrei şi tahicardiei şi a oricărui semn de infecţie activă trebuie să ridice suspiciunea unei complicaţii nerecunoscute.

Radiografia este normală uneori abia după 3-4 săptămâni.

Diagnosticul diferenţial

La sugarul mic se va face cu:

- bronşiolită
- pneumoniile virale
- insuficienţa cardiacă congestivă

La copilul mai mare se impune uneori cu:

- aspiraţia de corp străin
- atelectazia pulmonară
- abcesul pulmonar
- exacerbarea acută infecţioasă a unei bronşiectazii
- tuberculoză pulmonară cu suprainfecţie bacteriană (tuberculoza fără suprainfecţie nu are aspect de boală acută).

La copilul mare, o pneumonie dreaptă cu meteorism abdominal secundar poate determina o durere abdominală acută în fosa iliacă dreaptă, asociată cu ileus ce trebuie diferenţiată de o apendicită acută. O meningită poate fi diferenţiată de meningismul care însoţeşte uneori pneumonia doar prin examenul LCR.

Uneori diferenţierea de o pneumonie stafilococică sau cu Klebsiella pneumoniae nu se poate face decât prin examen bacteriologic.

Atelectazia pulmonară produsă prin aspiraţia unui corp străin poate simula o pneumonie pneumococică dacă se suprainfectează. Poate fi confundată uneori cu o pneumonie produsă de Mycoplasma, dar care nu debutează cu junghi toracic şi spută hemoptoică, iar leucocitoza este absentă.

Infecţiile subdiafragmatice tip abces subfrenic pot simula uneori o pneumonie pneumococică.

Chiar dacă diagnosticul de pneumonie pneumococică este corect, totdeauna trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei unei boli pulmonare preexistente (de ex. tuberculoza).

Complicaţii

1) Pleurezia de aceeaşi parte cu zona de condensare este cea mai specifică complicaţie pneumoniei pneumococice (10% din cazuri). Numai rareori cantitatea de lichid este mare încât să impună paracenteză pentru ameliorarea mecanicii respiratorii. Paracenteza se impune şi atunci când prezintă febră pentru a vedea dacă lichidul este sau nu steril. Un lichid pleural steril, de obicei, se resoarbe în 1-2 săptămâni.

2) Pleurezia pneumococică purulentă (empiemul) este o complicaţie mai gravă decât cea cu lichid pleural steril. Folosirea antibioticelor în tratamentul pneumoniei a redus incidenţa ei la 2-3%.Ea este sugerată de persistenţa febrei şi leucocitozei şi de sindromul pleuretic, matitate dură, „lemnoasă”, care semnifică aderenţa pleurei prin benzi de fibrină. Necunoscută şi netratată corect evoluţia este:

- fie spre exteriorizare la peretele toracic (empiem de necesitate)
- fie drenează într-o bronşie (fistulă bronhopulmonară)

Pot surveni şi pneumatocele persistente care necesită alt tratament.

Indicaţiile ferme pentru paracenteză sunt:

- prezenţa bacteriilor în lichidul pleural
- număr de leucocite > 30.000 / mm^3
- pH < 7
- concentraţia de glucoză în lichidul pleural < 40 mg%

3) Meningita pneumococică (în 20% cazuri) poate evolua:

- cu blocaj subarahnoidian datorită cantităţii mari de fibrină
- sau cu abces subarahnoidian

Chiar sub tratament antiinfecţios agresiv prognosticul este grav, cu o mortalitate de 15% sau sechele neurologice în 12-28% din cazuri.

4) Pericardita pneumococică este rară în prezent. Clinic apariţia ei este semnalată de:
- junghi precordial
- frecătură pericardică
- asurzirea zgomotelor cardiace

Când lichidul pericardic este steril şi nu în cantitate mare, încât să determine tamponadă cardiacă, ea se vindecă relativ uşor. Mai rar poate evolua ca o pericardită purulentă cu pneumococ, care necesită pericardocenteză.

5) Alte complicaţii specifice, care în prezent sunt foarte rare sunt peritonita şi artrita pneumococică, produse prin diseminare hematogenă.

6) Complicaţiile nespecifice:

a)ileusul paralitic

b) şocul infecţios

c)decompensarea cardiacă, doar în caz de boală cardiacă preexistentă, în special DSV sau canal AV

d) icterul poate apare uneori şi se datorează probabil:
- lizei hematiilor din focarul pneumonic
- scăderii activităţii funcţionale a ficatului secundară anorexiei
- chiar necrozei hepatice focale determinate de infecţie cu pneumococ.

Alteori el apare la un copil cu deficit congenital de G_6PD eritrocitară, la care infecţia pneumococică declanşează criza hemolitică.

Tratament

Terapia antibacteriană (antipneumococică) va fi instituită rapid pentru a limita diseminarea locală sau hematogenă a germenilor. Se recomandă penicilina 50.000 u/kg/zi, divizată în 4 prize din 6 în 6 ore, i.v. sau i.m. Tratamentul trebuie menţinut 7-10 zile şi cel puţin încă 72 de ore de la dispariţia semnelor clinice pulmonare şi a febrei.

Dacă nu se obţine răspuns bun trebuie luate în discuţie câteva eventualităţi:

- existenţa unei complicaţii nediagnosticate (empiem, meningită, abces pulmonar);
- existenţa unui alt agent etiologic (stafilococ, Klebsiella) care nu este sensibil la penicilină;
- febra de antibiotice.

Ca alternativă la pacienţii alergici, se poate utiliza o cefalosporină în doză de 50 mg/kg/zi sau macrolide (claritromicină 15 mg/kg/zi în 2 prize).

Copilul şcolar poate fi tratat la domiciliu sau la spital. Sugarul şi copilul mic necesită spitalizare obligatorie. Hipoxia poate fi ameliorată prin oxigenoterapie.

În caz de complicaţii ca empinem pleural sau pericardită purulentă este necesar şi drenaj chirurgical.

Bolnavii cu meningită, osteomielită sau artrită necesită doze suplimentare de antibiotice: penicilină 400.000 u/kg/zi i.v. la 6 ore. Durata tratamentului va fi de minim 5 zile după ce copilul a devenit afebril.

Prognostic

Prognosticul este mai grav în caz de complicaţii specifice, în special meningită.

Morbiditatea şi mortalitatea sunt mai mari la copiii ce au leucopenie sau trombocitopenie. De asemenea, au prognostic mai rezervat copiii ce au alterată rezistenţa antiinfecţioasă:
- drepanocitoză
- asplenie
- tratament imunosupresiv

- deficienţă de limfocite T sau B
- deficienţa complementului sau properdinei

Sunt considerate elemente de prognostic nefavorabil:
- vârsta mică
- tipurile virulente de pneumococ (2 şi 3)
- leucopenia
- afectarea mai întinsă decât un lob
- bacteriemia asociată
- detectarea antigenului capsular în sânge
- prezenţa complicaţiilor (şoc septic, meningită)
- asocierea cu alte boli (în special malformaţii congenitale de cord).

În prezent, mortalitatea în pneumonia pneumococică a scăzut sub 1%.

Profilaxie

Profilaxia constă în vaccinarea antipneumococică fie cu vaccinul Pneumo 23 la copilul > 2 ani, fie cu Prevenar care poate fi administrat şi la sugar.

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Este o infecţie pulmonară severă, cu evoluţie stadializată, tablou clinic sever şi mortalitate mare (> 10%). Este mai puţin frecventă decât cea pneumococică sau cea virală, fiind mai des întâlnită la sugar.

Etiologie şi patogenie

Aspectul patogen al stafilococului auriu, virulenţa sa este determinată de enzimele şi toxinele specifice, în special enterotoxina şi toxina epidermolitică. Există şi alte produse stafilococice ce permit acestuia creşterea aderenţei la ţesuturi şi interferarea mecanismelor de apărare a gazdei: peptidoglicani, acidul teichoic, proteina A şi catalaza. Stafilococii meticilinorezistenţi au proprietatea de a secreta leukocidina Panton-Valentine care determină forme severe de pneumonie.

Pneumonia stafilococică este mai frecventă în sezonul rece şi este precedată obişnuit de o infecţie virală de căi respiratorii superioare.

Stafilococul pătrunde în plămân pe cale bronhogenă (aerogenă) şi mai rar hematogenă. Pneumonia cu focare confluente pe care o produce are o caracteristică tipică: este de obicei unilaterală sau predominent unilaterală. În evoluţie, focarele de condensare abcedează, iar după eliminarea puroiului rămân cavităţi restante cu pereţi neregulaţi, care sunt la originea bulelor sau pneumatocelelor care reprezintă una dintre cele mai caracteristice leziuni în pneumonia stafilococică.

Suprafaţa pleurei se acoperă de un exudat, constituindu-se o pleurezie purulentă. Uneori abcesele subpleurale se rup determinând un piopneumotorax. Dacă concomitent abcesul se deschide în lumenul unei bronşii, se realizează o fistulă bronhopulmonară, care întreţine un piopneumotorax deschis. De aici, pot merge pe cale hematogenă, embolii septice în zone extrapulmonare.

Tablou clinic

De obicei este vorba de un sugar cu infecţie stafilococică cutanată în antecedente sau la un membru de familie.

Evoluţia descrisă clasic cuprinde:
- stadiul iniţial, interstiţial
- stadiul abcedat
- stadiul de pleurezie masivă
- etapa buloasă extensivă
- etapa septicemică

Debutul bolii este brutal cu alterarea rapidă a stării generale, febră mare, tuse şi apariţia bruscă a semnelor de insuficienţă respiratorie acută asociat cu un sindrom toxiinfecţios grav, care iniţial

domină tabloul clinic. Pe lângă starea generală alterată, copilul este anorexic, anxios, letargic (aspect „toxic”).

La examenul clinic se evidenţiază:

- cianoză perioronazală
- geamăt expirator
- bătăi ale aripilor nasului
- dispnee cu polipnee
- tiraj
- simptome de şoc septic:

- extremităţi reci
- tegumente marmorate cu tentă palid-cianotică
- tahicardie
- hipotensiune
- alterarea stării de conştienţă.

De obicei se asociază manifestări gastrointestinale:

- meteorism abdominal intens prin ileus paralitic (toxic)
- anorexie severă
- vărsături
- uneori scaune diareice.

Simptomele progresează rapid, trecerea de la un stadiu evolutiv la altul putându-se face chiar în decursul aceleiaşi zile.

Stadiul iniţial este de pneumonie interstiţială care se caracterizează prin discordanţa dintre starea generală gravă a copilului şi sărăcia modificărilor obiective pulmonare clinice şi radiologice.

Stadiul abcedat (pneumonie abcedată) are aspect de pneumonie unilaterală cu numeroase abcese peribronşice. Tabloul clinic este dominat în continuare de sindromul toxiinfecţios grav, iar la examenul fizic pulmonar se evidenţiază:

- submatitate la nivelul hemitoracelui afectat
- raluri crepitante şi subcrepitante
- respiraţie suflantă.

Stadiul de pleurezie masivă manifestat prin:

- matitate lemnoasă la nivelul unui hemitorace, parţial sau total
- murmur vezicular abolit sau suflu tubulopleuretic
- uneori perceperea zgomotelor cardiace în dreapta sternului (prin deplasarea cordului de către o pleurezie care evoluează pe stânga).

Frecvent pleurezia de mare cavitate se complică cu piopneumotorax când matitatea dură iniţială este înlocuită total sau parţial de hipersonoritate şi mişcări toracice asimetrice. În caz de apariţie a unui pneumotorax cu supapă sindromul funcţional respirator se agravează brusc, cu apariţia unor semne de insuficienţă respiratorie severă de tip restrictiv care impun intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Apariţia pneumomediastinului este sesizată clinic de prezenţa emfizemului subcutanat la baza gâtului sau numai de agravarea bruscă a simptomatologiei cardiorespiratorii.

Forma buloasă extensivă se caracterizează prin apariţia după a 12-a zi de la debutul bolii a pneumatocelelor, care dacă sunt de volum mic, sunt clinic asimptomatice, fiind o descoperire doar radiologică şi au următoarele tendinţe evolutive:

- ştergerea concentrică, progresivă într-un interval ce variază între 2-3 săptămâni şi 2 ani;
- mărirea de volum, cu modificarea de formă şi poziţie şi eventual ruperea lor, realizând coalescenţa a două bule vecine;
- ruperea pereţilor unei bule situate excentric fie în pleură fie la nivelul mediastinului.

Această evoluţie este mai mult didactică, deoarece variabilitatea mare în timp a imaginilor radiologice, existenţa concomitentă a 2-3 tipuri de leziuni (de ex pneumatocel, piopneumotorax şi pneumomediastin) şi lipsa lor de succesiune după un anumit tipar, nu permit o clasificare precisă.

În special, în situaţii de complicaţii mecanice, poate apare decompensarea cardiacă manifestată prin tahicardie, hepatomegalie, agravarea cianozei şi dispneei.

Uneori bolnavul poate prezenta semne clinice de edem cerebral, determinat de hipoxie şi hipercarbie:

- agitaţie alternând cu somnolenţă
- tulburări ale stării de conştienţă
- convulsii.

În aproximativ 25% din cazuri se întâlneşte forma septicemică, care clinic se manifestă prin semnele unei pneumonii bilaterale abcedate şi cel puţin încă o localizare extrapulmonară: artrita supurată, osteomielita sau meningita stafilococică (ultima fiind relativ rară).

Examene paraclinice

Radiografia este suverană în diagnosticul pneumoniei stafilococice şi pentru aprecierea exactă a leziunilor trebuie obligatoriu efectuată în poziţie verticală. Este una dintre puţinele situaţii în care examenul radiologic poate aduce o sugestie etiologică.

În stadiul iniţial aspectul radiologic este fie de pneumonie interstiţială fie de bronhopneumonie nespecifică. În acest stadiu, suspiciunea etiologiei stafilococice poate fi sugerată de unilateralitatea leziunilor (65% pe dreapta). Însă în 20% din cazuri, de la început leziunile sunt bilaterale, privându-l pe medic de un important criteriu de diagnostic pozitiv etiologic.

În perioada de stare imaginile radiologice sunt cvasicaracteristice pentru etiologia stafilococică, remarcându-se extrema variabilitate a imaginilor: stadiul abcedat primitiv, stadiul de pleurezie de mare cavitate cu sau fără pneumotorax şi emfizem mediastinal şi stadiul bulos cu pneumatocele de variate dimensiuni.

Evident, vindecarea clinică o precede pe cea radiologică, uneori putând persista bule reziduale asimptomatice timp de săptămâni sau luni de la episodul acut.

Hemoleucograma evidenţiază:

- anemie hipocromă intrainfecţioasă
- leucocitoză (> 20.000 / mm^3)
- neutrofilie (75-85%)
- devierea formulei leucocitare la stânga.

Reactanţii de fază acută sunt crescuţi: VSH > 20 mm/h (exprimă evolutivitatea bolii), fibrinogen crescut şi proteina C reactivă prezente. Hemocultura şi/sau cultura din puroiul pleural pune uneori în evidenţă prezenţa stafilococului auriu.

Examenul lichidului pleural trebuie să diferenţieze exudatul de transudat. Pentru exudat pledează:

- testul Rivalta pozitiv
- numărul de leucocite polimorfonucleare peste 1000/mm^3
- densitatea lichidului > 1016
- cantitatea de proteine totale > 2,5 g/dl
- nivelul glucozei < 60mg%
- pH-ul lichidului < 7,3

Lichidul pleural care conţine peste 250.000 PMN/ mm^3 este empiem.

Evoluţie

Durata fazei acute este de 6-8 săptămâni. Urmează un stadiu subacut al cărui debut este sugerat de:

- dispariţia sindromului toxiinfecţios
- afebrilitatea persistentă

- revenirea la normal a valorilor VSH-ului
- normalizarea numărului de leucocite.

Leziunile reziduale constau din:

- reacţii interstiţiale (persistente 1-2 luni)
- pneumatocele unice sau multiple, care se vor şterge concentric într-un interval de 2-12 luni
- pahipleurita cu fibrotorax.

Diagnosticul diferenţial

În stadiul iniţial poate fi confundată cu o pneumonie interstiţială virală, însă problemele de diagnostic diferenţial sunt mai ales în stadiul de empiem şi pneumatocele, când aspectele clinico-radiologice pot fi identice cu cele din alte pneumonii bacteriene:

- pneumococică
- streptococică
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Escherichia coli
- pneumonia cazeoasă parţial evacuată
- aspirarea unui corp străin radiotransparent complicat cu abces pulmonar.

În stadiul de pleurezie a marii cavităţi trebuie diferenţiată de alte etiologii ale hemitoracelui opac.

Pneumatocelele izolate impun diagnosticul diferenţial cu alte cauze de imagini clare intrapulmonare:

- chist pulmonar congenital
- emfizem gigant congenital pseudocavitar.

Când apar imagini hidroaerice în hemitoracele stâng, cu deplasarea mediastimului spre dreapta se pune uneori problema diferenţierii de o hernie diafragmatică.

Uneori un chist hidatic pulmonar parţial evacuat şi suprainfectat poate determina imagini radiologice asemănătoare cu o pneumonie stafilococică.

Tuberculoza pulmonară se poate complica cu o stafilococie punând probleme de diagnostic şi tratament.

Complicaţii

În prezent, empiemul, piopneumotoraxul şi pneumatocelele nu mai sunt considerate complicaţii, ci elemente de evolutivitate caracteristice şi previzibile.

Adevăratele complicaţii sunt:

- leziunile septice metastatice realizate prin diseminare hematogenă în sedii extrapulmonare:
  - artrita septică
  - osteomielita
  - meningita
  - pericardita
  - abcesele cerebrale
- complicaţiile mecanice cu agravarea insuficienţei cardiorespiratorii
- suprainfecţia cu alt agent microbian (de obicei un gram negativ sau Pseudomonas aeroginosa)

Uneori este semnalată afectare hepatică prin:

- invazia directă a parenchimului hepatic de către germene;
- leziuni hepatice celulare date de toxinele bacteriene;
- acţiunea hepatotoxică a unor antibiotice.

Tratament

1. Tratamentul etiologic constă în administrarea de antibiotice antistafilococice ± aminoglicozide.

Dintre antibioticele antistafilococice se pot utiliza:
- meticilină 200 mg/kg/zi
- oxacilină 100-200 mg/kg/zi
- dicloxacilină 60-100 mg/kg/zi
- flucloxacilină 80-120 mg/kg/zi.

Pentru bolnavii cu alergie dovedită la β-lactamide sau când există contraindicaţii se pot utiliza cefalosporine:
- de generaţia I: cefalotin 50-200 mg/kg/zi sau cefazolin 60-100 mg/kg/zi
- de generaţia aII-a: cefamandol 75-160 mg/kg/zi
- de generaţia aIII-a: cefoperazon (cefobid), cefotaxim (claforan) sau ceftriaxon (rocephine) în doză de 50-100 mg/kg/zi

Chinolonele (ciprofloxacina în doză de 30 mg/kg) au de asemenea acţiune antistafilococică, la fel ca şi augmentinul (acidul clavulanic distruge β-lactamaza) în doză de 50-80 mg/kg/zi i.v.

Alte antibiotice ce pot fi utilizate sunt Timentin (ticarcilină + acid clavulanic) 150 mg/kg la 12 ore, Targocid 20 mg/kg/zi în două prize timp de 24 ore apoi 10 mg/kg/zi în priză unică sau Vancomicină 30-50 mg/kg/zi i.v.

2. Tratamentul simptomatic constă în:
- oxigenoterapie
- reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică
- corecţia anemiei
- combaterea convulsiilor
- tratamentul şocului septic
- tratamentul eventualei insuficienţe cardiace
- gamaglobuline i.v. 300 mg/kg/zi la cei cu imunodeficienţe asociate.

3. Tratamentul local vizează evacuarea colecţiilor purulente.

În funcţie de aspectul clinico-radiologic se recomandă puncţii pleurale evacuatorii, drenaj pleural pasiv sau exuflare pasivă continuă pe ac gros sau prin pleurotomie.

Sediul puncţiei este ales în plină zonă de matitate, pe linia axilară posterioară, de obicei în spaţiul V intercostal (la vârful omoplatului, copilul fiind ţinut cu braţul în sus). Este recomandat ca în prealabil să se facă anestezie locală cu xilină 1%.

Dacă toracenteza are drept scop drenarea aerului din pleură, sediul drenajului va fi pe linia axilară medie sau în spaţiul II-III intercostal, pe linia medioclaviculară.

În prezent drenajul cu ac şi catater tinde să fie înlocuit de pleurotomia minimă prin care se introduce o sondă Pezzer. Indicaţiile majore ale pleurotomiei minime sunt:
- colecţiile purulente abundente
- consistenţa crescută a puroiului pleural
- fistula bronho-pleurală de dimensiuni mari.

Decizia suprimării drenajului pleural se ia pe criterii clinice şi radiologice care sunt totdeauna suficiente.

Nu se produce reexpansionarea plămânului în următoarele situaţii:
- fistulă de dimensiuni foarte mari care rămâne beantă (necesită fistulografie)
- pahipleurită masivă (necesită decorticare prin torascopie videoasistată)
- atelectazie pulmonară prin obstrucţie bronşică.

Incidentele şi accidentele toracocentezei sunt rare:
- puncţionarea plămânului cu hemoragie consecutivă;
- hemoragie interconstală prin lezarea pachetului vasculonervos;
- emfizem subcutanat;

- traumatizarea ficatului, splinei, rinichilor, cordului sau a vaselor mari prin puncţionarea în afara sediilor de elecţie.

Prognostic

Formele imediate au un prognostic imediat bun. În formele complicate prognosticul este sever, mortalitatea în prezent fiind apreciată la 10%.

PNEUMONIILE CU GERMENI GRAM NEGATIVI

Apar de obicei la sugarii mici cu imunitate deficitară. Sunt aproape întotdeauna nosocomiale („boli de spital”).

Pneumonia cu *Haemophilus influenzae*

Este întâlnită mai ales sub vârsta de 3 ani. De obicei o rinofaringită şi uneori o otită preced cu câteva zile localizarea pulmonară.

Tabloul clinic şi aspectul radiologic sunt foarte asemănătoare pneumoniei pneumococice, de care diferenţierea este dificilă.

Criteriile de diferenţiere sunt:

- vârsta (pneumonia cu H. influenzae se întâlneşte obişnuit la sugar şi copilul mic)
- debutul este progresiv, asociat cu starea toxică
- tusea are caracter chinuitor, prelungit
- uneori prezintă dispnee expiratorie cu wheezing (ca în bronşiolită)
- sputa uneori este verzuie („mere verzi”)
- evoluţie prelungită, uneori abcedantă
- frecvenţa mai mare a pleureziei.

Aspectul radiologic este similar cu cel din pneumonia pneumococică. În funcţie de formă, se evidenţiază o opacitate pneumonică (lobară sau segmentară) sau multiple opacităţi nodulare diseminate (forma bronhopneumonică); se adaugă imagini de pleurezie, imagini clare de abcedare, bule de emfizem.

Diagnosticul se stabileşte pe baza hemoculturilor, a culturilor din lichidul pleural, lichidul de lavaj bronşic sau aspiratul pulmonar.

Complicaţiile posibile sunt:

- artrita purulentă
- meningita
- bronşiectazia (la distanţă).

Tratamentul antibacterian constă în administrarea de Ampicilină 100-200 mg/kg/zi care va fi continuat timp de 10 zile când tulpina izolată se dovedeşte sensibilă. Alternativ se poate utiliza Cefuroxim 100-150 mg/kg/zi i.v. timp de 10 zile.

Pneumonia cu *Klebsiella*

Infecţia primitivă cu Klebsiella (cocobacil gram negativ, încapsulat) este rară la copil. Poate apare sporadic la nou-născut sau ca infecţie nosocomială în centrele de terapie intensivă pentru prematuri şi nou-născuţi. Formele secundare apar de obicei la imunodeprimaţi sau cu boli cronice.

Debutul, de obicei precedat de infecţie de căi respiratorii superioare, este brusc cu insuficienţă respiratorie severă.

Ulterior starea generală se alterează progresiv, febra persistă şi apare tuse, cianoză şi agravarea dispneei. Se poate asocia meteorism abdominal, vărsături şi scaune diareice care pot induce un sindrom de deshidratare acută. Sputa are aspect hemoptoic, este vâscoasă, aderentă.

Radiologic apar opacităţi diseminate, uneori confluente, multiple.

Frecvent are aspectul unei pneumonii pseudolobare cu localizare în lobul superior drept şi evoluţie spre abcedare. Se poate însoţi de pneumotocele şi pleurezie, aspect similar cu cel întâlnit în pneumonia stafilococică.

Uneori se evidenţiază imagini de abcese şi bule, cu aspect foarte asemănător pneumoniei stafilococice.

Diagnosticul etiologic se bazează pe izolarea germenilor din sânge, secreţii traheale, aspirat pleural.

Prognosticul este adesea nefavorabil, cu o rată mare de mortalitate. În caz de supravieţuire, frecvent apar sechele parenchimatoase permanente.

Tratamentul antibacterian constă în asocierea unei Cefalosporine de generaţia a III-a cu un aminoglicozid.

Pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* (pioceanic)

Este rară, apărând aproape exclusiv la copiii cu deficite imune sau boli cronice grave (mucoviscidoză, bronşiectazie, malformaţii congenitale, boli maligne).

Debutul poate fi brusc sau insidios, cu simptomatologia unei pneumonii severe.

Simptome specifice:

- peteşii perianale
- sputǎ verzuie

Radiologic se evidenţiază opacităţi nodulare diseminate bilateral, cu centrul escavat şi frecvent se asociază pleurezie purulentă.

Prognosticul este grav cu evoluţie lentă.

Tratamentul constă în asocierea unei Cefalosporine de generaţia a III-a (ex Fortum 100 mg/kg/zi) cu un Aminoglicozid minim 10 zile.

VI.3.5. ASTMUL BRONŞIC LA COPIL

AURICA RUGINĂ, ANIELA-LUMINIŢA RUGINĂ

INTRODUCERE

Creşterea frecvenţei alergiilor la copii, manifestările clinice (cutanate sau mucoase) izolate sau concomitente, asocierile cu patologie non-alergică, precum şi abordarea terapeutică justifică nevoia continuă de documentare a tuturor celor implicaţi în îngrijirea medicală a copilului. Ipoteza "marşului alergic" la copilul atopic s-a născut din constatarea progresiei eczemei atopice "extrinseci" şi a alergiei alimentare către rinită alergică şi astm bronşic.

Astmul bronşic la copilul mic se poate ascunde între cauzele numeroase de wheezing recurent, după cum şi inflamaţia alergică a mucoasei căilor respiratorii superioare poate fi cauză sau consecinţă a infecţiilor respiratorii recidivante.

Prevalenţa afecţiunilor alergice (dermatită atopică, astm bronşic, rinită şi conjunctivită alergică) la copil a crescut considerabil în ultimii 20-30 ani în ţările dezvoltate; studii populaţionale pe loturi mari au demonstrat o prevalenţă globală a bolilor alergice de 25-30%: 15-20% eczemă atopică, 7-10% astm bronşic, 15-20% rinită şi conjunctivită alergică.

Noţiunea de "marş alergic" se referă la istoria naturală a bolilor alergice care se caracterizează printr-o anumită secvenţialitate în perioada copilăriei sau mai târziu[1]. Alergia alimentară şi dermatita atopică sunt primele manifestări care apar, de regulă, între 3 şi 12 luni. Prevalenţa acestora este maximă în primii 2 ani de viaţă, după care înregistrează un platou şi scade la 50% între 4 şi 7 ani. Alergia la laptele de vacă, ou, grâu şi soia dispare în jurul vârstei de 3 ani în 80% din cazuri; alergia la alune, nuci, peşte şi fructe de mare poate persista toată viaţa. Mecanismul prin care se dobândeşte toleranţă orală la anumite alimente nu este complet elucidat, dar se discută despre rolul maturizării imunologice şi natura determinanţilor antigenici[2]. Rinita alergică şi astmul bronşic debutează mai târziu, după vârsta de 3-4 ani; în timp ce prevalenţa astmului bronşic rămâne constantă, cea a rinitei alergice continuă să crească până la pubertate[3].

Simpla sensibilizare alimentară, în absenţa manifestărilor clinice este un indicator al predispoziţiei genetice. Detectarea IgE specifice pentru ou la vârsta de sugar se corelează cu specificitatea de 97% şi sensibilitatea de 50% cu apariţia alergiei respiratorii la vârsta de 7 ani şi reprezintă un marker predictor mai bun pentru atopie decât nivelul IgE totale în sângele cordonului ombilical. Creşterea concentraţiilor serice de IgE specifice pentru cel puţin unul din patru alergeni alimentari majori (ou, lapte, soia, grâu) la vârsta de 1 an se corelează cu sensibilizarea la aeroalergeni la vârsta de 5 ani, iar menţinerea la valori crescute a anticorpilor specifici şi la vârsta de 2 ani a dovedit capacitate predictivă semnificativă pentru apariţia rinitei alergice şi astmului bronşic la vârsta de 5 ani [4].

Agregarea familială a bolilor alergice şi concordanţa acestora la gemenii monozigoţi demonstrează rolul factorilor genetici în patogenia atopiei. Fenotipul atopic se transmite poligenic, expresia lui fiind rezultatul interacţiunii complexe dintre factorii genetici şi factorii de mediu. Cu alte cuvinte, factorii genetici cresc susceptibilitatea la boală, dar nu conduc obligatoriu la expresia bolii, ponderea acestora fiind între 50% şi 87%. Copiii cu un părinte atopic au un risc mult mai mare (50-80%) de a dezvolta boli atopice comparativ cu cei care nu au atopie familială; riscul este mai mare (60-80%) dacă ambii părinţi sunt alergici[5].

Strategiile de evitare a alergenului în diferitele perioade de dezvoltare, începând cu viaţa intrauterină, au plecat de la ideea că reducerea expunerii la alergen scade sensibilizarea alergică şi, consecutiv, riscul dezvoltării bolii alergice. Evitarea alimentelor alergizante de către mama alergică în timpul sarcinii nu a demonstrat eficienţă în reducerea riscului alergic neonatal. Totuşi, restricţia

alunelor care conţin alergene majore şi nu reprezintă alimente esenţiale este acceptată în timpul sarcinii de majoritatea autorilor.

Laptele matern rămâne alimentaţia ideală pentru sugarul mic datorită avantajelor nutriţionale, imunologice şi psihologice care nu pot fi egalate de nici o formulă de lapte praf. Alimentaţia naturală cel puţin 4 luni scade incidenţa astmului bronşic, a wheezing-ului recurent şi a eczemei atopice, efectul protector crescând cu durata alăptării şi persistând cel puţin 10 ani[6]. Diversificarea sugarului cu alergie alimentară se face prudent şi progresiv, cu introducerea fiecărui aliment nou la interval de 5-7 zile, pentru surprinderea eventualelor reacţii alergice. Incidenţa alergiei alimentare şi a bolilor autoimune pare mai mică la copiii diversificaţi la vârsta de 4-6 luni, comparativ cu cei la care diversificarea se face în afara ferestrei imunologice. De aceea, Academia Americană de Pediatrie recomandă diversificarea după vârsta de 6 luni, cu introducerea laptelui de vacă după vârsta de 1 an, a oului după 2 ani şi a peştelui, nucilor şi alunelor după vârsta de 3 ani.

Măsurile de control al mediului determină reducerea expunerii la praf. Este cunoscută asocierea, dependentă de doză, între expunerea la praf şi sensibilizarea alergică la praf [5].

Relaţia între expunerea la animale şi apariţia bolii alergice este neclară. Unele studii asociază expunerea la animale de companie în primul an de viaţă cu o prevalenţă mai mică a astmului şi hiperreactivităţii bronşice în copilărie şi cu o sensibilizare mai redusă la alţi aeroalergeni la vârsta de 6 ani [7], mai ales la copii cu risc atopic familial.

Fumatul pasiv se asociază cu o incidenţă mai mare a wheezing-ului în mica copilărie[8]. Expunerea la fum de ţigară creşte reactivitatea bronşică la diverşi stimuli nonspecifici (infecţii virale, aer rece, etc.)

ASTMUL BRONŞIC LA SUGAR ŞI COPILUL MIC

Asocierea unor atacuri repetate de obstrucţie a căilor respiratorii, ca manifestare a unei hiperreactivităţi bronşice (la infecţiile virale, expunerea la alergeni, efort) la un copil cu istoric sau dovezi de atopie/alergie, duce la suspiciunea de astm bronşic încă din primul an de viaţă.

La această vârstă simptomele astmatice (wheezing, tuse, sindrom de insuficienţă respiratorie, obstrucţie joasă) pot evolua intermitent (uşor sau sever), sau se pot exprima ca perioade de wheezing câteva zile/săptămână, astmul bronşic persistent fiind suspicionat după 3 luni de observaţie clinică[9]. Se va ţine seama că explorarea funcţiei respiratorii sub vârsta de 5-6 ani nu este accesibilă.

Wheezingul la sugar şi copilul mic reprezintă o problemă comună de prezentare la medic. Aproximativ 32% dintre sugari au în istoric un episod de wheezing, iar 8-17,2% au avut mai mult de 3 episoade de wheezing. Studii de cohortă demonstrează un episod de wheezing până la vârsta de 3 ani la 40% din copii, iar până la vârsta de 6 ani peste 50% din copii au avut un episod de wheezing[10]. Un studiu pilot efectuat în România la Centrul Regional pentru Copii cu Astm din Craiova pe 719 copii (247 copii sub vârsta de 2 ani şi 472 copii cu vârsta între 2-5 ani arată prevalenţa wheezingului în cursul episoadelor respiratorii acute la 60,5% dintre copii[11].

Criteriile pentru diagnosticul astmului bronşic la sugar şi copilul mic sunt următoarele (modificat după Martinez)[12]:

<u>Criterii majore</u>

1. Spitalizare pentru o formă gravă de bronşiolită acută sau wheezing;
2. Trei sau mai multe episoade de wheezing în cadrul infecţiilor respiratorii inferioare în ultimele 6 luni;

- Istoric de astm bronşic la unul din părinţi;
- Eczema atopică;
- Demonstrarea sensibilizării la aeroalergeni

<u>Criterii minore</u>

- Rinoree în absenţa contextului de infecţie respiratorie superioară;
- Wheezing în absenţa contextului de infecţie respiratorie;

- Eozinofilie peste 5%;
- Alergie alimentară;
- Sex masculin.

Se apreciază riscul pentru wheezing persistent/astm bronşic dacă există unul din primele 2 criterii majore plus alt criteriu major sau două criterii minore.

Astmul bronşic la sugar şi copilul mic trebuie diferenţiat de wheezingul tranzitoriu precoce (60% din cazurile cu vârsta sub 3 ani), care debutează în primele 6 luni de viaţă, este determinat de alterări structurale şi funcţionale pulmonare, nu asociază istoric familial şi/sau personal de atopie, eozinofilele serice şi titrul IgE totale sunt normale[13].

Wheezingul recurent nonatopic (20%) afectează copii cu vârsta de 2 luni-10 ani, fiind determinat de alterarea congenitală sau dobândită a tonusului bronşic: bronşiolită virală (wheezing recurent postbronşiolitic), fumat matern în timpul sarcinii (căi aeriene de calibru mic la făt), prematuri ventilaţi mecanic, supraponderali ("happy wheezer"). Cel mai frecvent este wheezingul recurent postbronşiolitic care urmează infecţiei cu VRS, rinovirus, adenovirus, virusuri gripale A şi B, virusuri paragripale 1,2,3. Infecţia virală determină alterarea epiteliului căilor respiratorii, scăderea chemotactismului şi a activităţii fagocitare a PMN, scăderea clearance-ului mucociliar, creşterea aderenţei microorganismelor patogene, eliberare de mediatori (IL_6, histamină, leukotriene, prostaglandine), hiperreactivitate bronşică şi inflamaţie persistentă cu agravări frecvente şi "restitutio ad integrum" greu posibilă[14].

Diferenţierea fenotipică a wheezingului la sugar şi copilul mic implică anamneză şi examen clinic complete, care vor căuta elemente sugestive pentru diagnostic:

- debutul brutal cu tuse şi dispnee paroxistică orientează spre aspiraţia de corp străin;
- diareea cronică cu sau fără sindrom de malabsorbţie este evocatoare pentru mucoviscidoză;
- ventilaţia mecanică la naştere este asociată cu displazia bronhopulmonară;
- deformările toracice sugerează o boală respiratorie cronică;
- masele tumorale pe radiografia toracică ridică suspiciunea de tumori/adenopatii mediastinale sau pulmonare;
- suflurile cardiace orientează spre o cardiopatie congenitală;
- tusea cronică poate fi în relaţie cu rinoadenoidita cronică şi/sau refluxul gastro-esofagian;
- manifestările alergice familiale/personale sunt sugestive pentru astmul bronşic.

Societatea Europeană de Boli Respiratorii (ERS TASK FORCE) diferenţiază două modele temporale (fenotipuri) de wheezing[16]:

- wheezingul episodic (viral) definit ca wheezing în episoade scurte de timp, asociat cu infecţia respiratorie virală şi lipsa simptomelor între episoade; dispare până la vârsta de 6 ani;
- wheezing cu triggeri multipli, definit ca wheezing care prezintă perioade de exacerbări, dar prezintă simptome şi între episoade; infecţiile virale ale căilor respiratorii superioare reprezintă cel mai frecvent trigger, dar există şi alţi triggeri (fumul de ţigară, alergeni, etc.);
- termenul de "astm" probabil nu ar trebui utilizat pentru copiii preşcolari datorită lipsei datelor referitoare la procesul inflamator.

În anul 2008 ghidul PRACTALL (Consensus report on the management of asthma în children) [17] subliniază importanţa identificării fenotipului astmului bronşic la sugar şi copilul preşcolar pentru tratament:

- Dacă între perioadele simptomatice copilul este sănătos şi răcelile reprezintă cel mai frecvent factor declanşator, diagnosticul pozitiv este de astm bronşic indus viral.
- Dacă între perioadele simptomatice copilul nu este sănătos (prezintă tuse, rinoree, wheezing, etc) se diferenţiază astmul bronşic indus de efort, dacă exerciţiul fizic (activitatea) este factorul precipitant sau astm bronşic indus de alergeni, dacă bolnavul prezintă sensibilizare la alergeni relevantă clinic.

În funcţie de elementele clinico-anamnestice se efectuează o baterie de investigaţii pentru departajarea wheezing-ului recurent tipic de cel atipic: radiografie pulmonară, IDR cu 2U PPD, imunograma serică, dozări de IgE serice totale şi specifice, tranzit baritat eso-gastro-duodenal sau pH-metrie esofagiană inferioară, testul transpiraţiei, lavaj bronho-alveolar, CT-scan toracic, bronhoscopie, bronhografie, biopsie de mucoasă bronşică.

Tratamentul astmului bronşic indus viral (fără istoric de atopie):

- primul atac = treapta 1: bronhodilatatoare de scurtă acţiune (beta2 agonişti) timp de 3-4 zile;
- al doilea atac = treapta 2: corticoterapie orală (Medrol) 5 zile şi beta2 agonişti timp de 3-4 zile;
- al treilea atac = treapta 3: beta2 agonişti şi corticoterapie orală (Medrol) 5 zile, urmată de corticoterapie inhalatorie doze medii (budesonide, fluticasone dipropionat) pe babyhaler (spacer) ± montelukast sodic timp de 3 luni.

Tratamentul astmului bronşic alergic (cu istoric de atopie):

- primul atac: beta2 agonişti timp de 3-4 zile şi corticoterapie orală (Medrol) 5 zile;
- al doilea atac: beta2 agonişti timp de 3-4 zile, corticoterapie orală (Medrol) timp de 5 zile, urmată de corticoterapie inhalatorie doze medii ± inhibitori de leucotriene timp de 3 luni.
- al treilea atac: beta2 agonişti timp de 3-4 zile, corticoterapie orală (Medrol) 5 zile, urmată de corticoterapie inhalatorie doze medii/mari + bronhodilatatoare de lungă durată (salmeterol) şi inhibitori de leucotriene timp de 3 luni.

ASTMUL BRONŞIC LA COPILUL CU VÂRSTA PESTE 5 ANI se defineşte ca o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii inferioare, apărută la copiii cu hiperreactivitate bronşică înnăscută, manifestată prin dispnee expiratorie şi wheezing, sensibile la medicaţia bronhodilatatoare.

La copilul şcolar astmul bronşic este cea mai frecventă boală cronică[18]. The Internaţional Study of Asthma and Allergies în Childhood (ISAAC)[19] apreciază prevalenţa astmului bronşic cu rinită alergică la copiii şcolari între 10 şi 40% şi prevalenţa astmului la subiecţii fără rinită alergică la doar 2%. În studiul epidemiologic asupra prevalenţei astmului bronşic şi a altor boli alergice efectuat pe teritoriul municipiului Cluj-Napoca, la copiii în vârstă de 7 ani, astmul bronşic s-a asociat cu rinita alergică la 61,1%, în timp ce rinita alergică s-a asociat cu astmul bronşic la 34%[20]. Rata anuală de deces este de 1,5-3/100.000 locuitori[21].

Factorii de risc pentru astm bronşic sunt:

- Factorii predispozanţi sunt:
  1. predispoziţia genetică
  2. atopia
  3. hiperreactivitatea bronşică
  4. sexul
- Factorii de mediu sunt:
  1. Factori care influenţează apariţia astmului bronşic la indivizii predispuşi genetic
  2. Factori "trigger" (declanşatori) care precipită exacerbările şi/sau favorizează persistenţa simptomelor

A. Factorii predispozanţi

1. Predispoziţia genetică este confirmată de existenţa unui control genetic al răspunsului imun, localizat la nivelul cromosomului 6, unde se află genele complexului HLA şi gene ale TNFα şi de existenţa unui control genetic al citokinelor proinflamatorii, localizat la nivelul cromosomilor 11, 12, 13 – unde se află gene importante pentru dezvoltarea atopiei şi astmului bronşic (factor de creştere a mastocitelor, interferon γ, etc.). De asemenea, la nivelul cromosomului 5 există gene responsabile de progresia inflamaţiei cu atopie şi astm bronşic (IL_3, IL_4, IL_9 şi IL_{12}).

2. Atopia este definită ca particularitatea unor indivizi, genetic determinate, de a dezvolta răspunsuri imune mediate de IgE la alergeni comuni de mediu, asociate cu niveluri crescute de IgE serice, cu răspunsuri antigen-IgE specifice şi cu teste cutanate pozitive[21].

3. Hiperreactivitatea bronşică reprezintă răspunsul bronhoobstructiv exagerat la o varietate de stimuli fizici, chimici şi infecţioşi, care la indivizii normali pot determina cel mult un răspuns bronhoconstrictor minim; eozinofilele sunt principalele celule responsabile pentru această stare. Căile respiratorii superioare şi cele inferioare, cu toate că au origine embriologică diferită, au similarităţi anatomice şi complementaritate funcţională. Nasul deţinând un rol protector pentru plămân, disfuncţionalitatea şi inflamaţiile sale se pot reflecta pe căile respiratorii inferioare. Se pare că unitatea trofică epitelial-mezenchimală este aceeaşi de la nas până la joncţiunea bronhiolo-alveolară. Procesul inflamator alergic se instalează şi se autoîntreţine prin aceleaşi celule inflamatorii, mediatori şi citokine, având aceleaşi faze ale răspunsului alergic (precoce şi tardiv)[22]. Diferenţele majore structurale constau în existenţa unui pat vascular bogat în mucoasa nazală şi a musculaturii netede de la nivelul bronhiilor, care au proprietăţi contractile şi impact patogenic în astmul bronşic (proliferare, secreţie de mediatori proinflamatori şi citokine).

4. Sexul masculin este mai frecvent afectat deoarece băieţii au calibrul bronhiilor mai redus, tonusul musculaturii netede bronşice mai crescut şi nivele serice crescute de IgE totale, dar la pubertate astmul bronşic este mai frecvent la fete.

B. Factorii de mediu[23]

1. Factorii care influenţează apariţia astmului bronşic la indivizii predispuşi genetic sunt: alergenii de casă (praf), alergenii de mediu (polen, mucegai, epitelii animale), factori ocupaţionali, fumatul pasiv şi activ, alimentaţia, medicamentele, poluanţii atmosferici, infecţiile respiratorii bacteriene şi virale, infecţiile parazitare, statusul socio-economic, obezitatea.

2. Factorii "trigger" (declanşatori) care precipită exacerbările şi/sau favorizează persistenţa simptomelor sunt: alergenii de casă sau din mediu, poluanţii din casă sau din mediu, infecţiile respiratorii, efortul fizic şi hiperventilaţia, alimentele, medicamentele, aditivii şi coloranţii alimentari, fumul de ţigară, emoţiile, stresul.

Simptomatologia clinică a astmului bronşic poate fi sistematizată în:

A. Semne şi simptome clinice sugestive pentru astm bronşic

B. Manifestări clinice specifice astmului bronşic:

1. Criza de astm bronşic
2. Starea de rău astmatic
3. Starea intercritică

A. Semne şi simptome clinice sugestive pentru astm bronşic

Se caracterizează prin dispariţia sub terapie bronhodilatatoare, apariţia sau agravarea în context infecţios şi absenţa corelaţiei între severitatea exacerbărilor şi severitatea bolii[25].

Principalele simptome clinice întâlnite sunt variabile la diferite vârste, astfel:

- polipneea este severă la sugar şi moderată la copilul mare, până la bradipnee în formele severe;
- dispneea expiratorie, uneori mixtă, paroxistică sau permanentă, poate lipsi în astmul tusiv;
- ralurile sibilante ± wheezing sunt prezente în exacerbări, dar pot lipsi dacă obstrucţia bronşică este uşoară sau foarte severă – situaţie în care devin perceptibile după introducerea tratamentului bronhodilatator;
- tusea este adesea asociată dispneei şi wheezingului şi apare rar ca simptom unic, este obositoare, chinuitoare, survine în crize şi cu expectoraţie în cantitate mică având aspectul de "albuş de ou";

Examenul clinic încadrează criza de astm într-un scor de severitate. Astfel:

- cianoza poate fi perioronazală sau generalizată;
- coriza este seroasă;
- hipersonoritatea pulmonară este bilaterală, până la diminuarea murmurului vezicular;
- tirajul este intercostal inferior şi subcostal, până la respiraţie abdominală paradoxală;
- ralurile sibilante şi subcrepitante sunt bilaterale până la linişte respiratorie în formele severe;
- tahicardia poate asocia puls paradoxal;
- alterarea stării de conştienţă până la coma hipoxică.

B. Manifestări clinice specifice astmului bronşic

1. Exacerbarea astmului bronşic (criza de astm bronşic)

Reprezintă un paroxism de dispnee expiratorie reversibilă şi sensibilă la bronho-dilatatoare.

Criza de astm bronşic poate fi:

- Uşoară caracterizată prin dispnee expiratorie de efort sau în poziţia culcat, polipnee uşoară, tiraj intercostal inferior şi subcostal, wheezing discret, puls<100 bătăi/minut, SpO_2>95% fără oxigen şi PEF>80% (flux expirator maxim de vârf).
- Medie când dispneea apare la efortul de a vorbi, sau în poziţia culcat, polipneea este crescută, vorbirea sacadată, tirajul intercostal generalizat, wheezingul este important, pulsul>120 bătăi/minut, SpO_2=91-95% fără oxigen, PEF=60-80%.
- Severă când dispneea este prezentă la repaus sau în şezut sau la efortul de a vorbi, polipnee peste 40 respiraţii/minut (copil mare) sau peste 60 respiraţii/minut la sugar, tirajul intercostal este generalizat, wheezingul este şi în expir şi în inspir, pulsul este peste 120 bătăi/minut, SpO_2<91% fără oxigen şi PEF<60%.
- Stop respirator iminent când dispneea asociază bradipnee cu balans toraco-abdominal, bradicardie, epuizare şi suferinţă neurologică de la stare confuzională, convulsii şi comă.

2. Starea de rău astmatic (Status astmaticus) se defineşte ca un paroxism de dispnee expiratorie severă clinic de durată prelungită peste 6-8 ore care nu răspunde la terapia bronhodilatatoare administrată per os.

Simptomatologia clinică specifică acestei urgenţe pediatrice se caracterizează prin:

- dispnee expiratorie cu bradipnee şi expir "gemut" sau "icnit";
- tiraj intercostal generalizat;
- bătăi ale aripilor nazale care pot dispărea prin epuizare;
- cianoză generalizată;
- bradicardie;
- balans toraco-abdominal;
- diminuarea stării de conştienţă;
- linişte ascultatorie.

3. Starea intercritică reprezintă perioada dintre crize când copilul este complet asimptomatic sau prezintă o simptomatologie uşoară (tuse nocturnă şi/ sau matinală); în formele severe de boală, starea intercritică se caracterizează prin obstrucţie reziduală care evoluează spre insuficienţă respiratorie cronică.

În perioada intercritică se va efectua diagnosticul gradului de severitate a astmului după *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Astfel, astmul bronşic prezintă 4 trepte de severitate:

- Treapta I (Step1) este astmul bronşic intermitent definit prin prezenţa simptomelor diurne <1/săptămână, a simptomelor nocturne ≤2/lună, variabilitate PEF<20% şi FEV_1≥80% (volumul expirator maxim în prima secundă – VEMS).
- Treapta II (Step 2) este astmul bronşic persistent uşor definit prin prezenţa simptomelor diurne>1/săptămână, dar mai puţin de 1/zi, a simptomelor nocturne>2/lună, variabilitate PEF = 20-30% şi FEV_1≥80%.
- Treapta III (Step 3) este astmul bronşic persistent moderat definit prin prezenţa simptomelor diurne zilnic, prezenţa simptomelor nocturne >1/săptămână, variabilitatea PEF>30% şi FEV_1=60-80%.
- Treapta IV (Step 4) este astmul bronşic persistent sever definit prin prezenţa simptomelor diurne continuu, cu limitarea activităţilor fizice, prezenţa simptomelor nocturne frecvent, variabilitate PEF>30% şi FEV_1≤60%.

Diagnosticul pozitiv de astm bronşic este susţinut de:

- Anamneză în care există wheezing recurent cu dispnee expiratorie, tuse cronică, exacerbări sezoniere sau de efort, antecedente personale patologice de atopie prin existenţa altor comorbidităţi alergice (eczemă atopică, rinită alergică, sinuzită, polipoză nazală, alergie alimentară şi/sau

medicamentoasă), antecedente familiale de atopie sau infecţii respiratorii afebrile cu o durată mai mare de 10 zile.

- Examen fizic al aparatului respirator cu tiraj intercostal inferior şi subcostal, hipersonoritate la percuţie, bătăi ale aripilor nasului, polipnee/bradipnee, cianoză localizată/generalizată, raluri sibilante şi subcrepitante bilaterale/linişte ascultatorie.

Investigaţii paraclinice

- Investigaţii ale funcţiei respiratorii pentru:

- diagnosticul pozitiv de astm bronşic "probabil" când spirometria evidenţiază VEMS scăzut, VEMS/CV scăzut, MEF_{50} scăzut (la copilul mic este necesară pletismografia), testul la efort standardizat şase minute agravează obstrucţia bronşică şi testul la bronhodilataţie (cu ventolin) ameliorează obstrucţia bronşică cu cel puţin 15% la 15-20 minute;

- diagnosticul pozitiv de astm bronşic în care testul de bronhoconstricţie la metacolină, care evidenţiază hiperreactivitatea bronşică congenitală este pozitiv (test pentru diagnosticul pozitiv de certitudine).

- Explorarea alergologică cuprinde:

- testarea cutanată;
- dozarea IgE serice totale;
- dozarea IgE serice specifice.

- Alte investigaţii:

- hemoleucotrombograma în care se deceleză eozinofilie;
- examenul sputei pentru examen citologic (eozinofile) şi culturi;
- radiografia toracică care confirmă emfizemul pulmonar:
- determinarea oxidului nitric (NO) şi monoxidului de carbon (CO) în aerul expirat ca markeri ai inflamaţiei alergice;
- determinarea SpO_2, paO_2, $paCO_2$, pH şi ASTRUP.

Diagnosticul diferenţial impune excluderea bronşiolitei acute, refluxului gastro-esofagian, aspiraţiei de corp străin, cardiopatiilor congenitale, fibrozei chistice de pancreas, deficitelor imune primare sau secundare, deficitului de alfa-1 antitripsină, compresiunilor mediastinale, sindromului cililor imobili, bronşiolitei obliterante, bronşiectaziilor şi pneumoniilor cronice.

Tratamentul astmului bronşic pediatric impune o serie de măsuri nemedicamentoase şi medicamentoase. Astfel:

1. Diagnosticul gradului de severitate a bolii
2. Înlăturarea factorilor comuni de risc în astm, cum ar fi: praful de casă, fumul de ţigară, animale cu blană, gândaci de bucătărie, polenuri şi mucegai, medicamente (betablocante, antiinflamatoare nesteroidiene).
3. Alegerea dispozitivelor inhalatorii pentru terapia inhalatorie:

- sub vârsta de 4 ani: Metterer Dose Inhaler (MDI) pe spacer/babyhaler şi mască facială;
- între 4-6 ani: MDI pe spacer/babyhaler şi presă bucală;
- peste vârsta de 6 ani: MDI.

4. Mijloacele de tratament sunt diferite:

A. Medicaţie de criză "reliever"
B. Medicaţie de fond "controller"

A. Medicaţia de criză "reliever" poate fi administrată la domiciliul copilului în atacurile uşoare, în camera de gardă a spitalului/Unitatea de Primire Urgenţe (UPU) în atacurile medii şi în terapie intensivă pediatrie în atacurile severe.

a) La domiciliul copilului se administrează terapie bronhodilatatoare cu salbutamol (1 puff=100µg, sirop 5ml=2mg, cp=2mg). Dacă se administrează pe cale inhalatorie/nebulizare se vor administra 2 puffuri la 20 minute interval în prima oră, sau per os 0,2 mg/kg/zi în 4 doze şi se apreciază răspunsul la tratament (eventual măsurare PEF cu peak-flow-metter):

- răspuns bun (PEF>80%): se continuă terapia bronhodilatatoare de scurtă acţiune 2 zile şi se prezintă la medic pentru examen medical;
- răspuns mediocru (PEF=60-80%): la terapia bronhodilatatoare de scurtă acţiune se adaugă glucocorticosteroizi (medrol) şi se prezintă la medic cât mai repede posibil;
- răspuns absent/agravat: se solicită ambulanţa şi se internează de urgenţă.

b) În camera de gardă a spitalului/UPU se va administra oxigenoterapie cu menţinerea $SpO_2 \geq 95\%$, la care se asociază terapie bronhodilatatoare de scurtă acţiune (salbutamol) în nebulizare o doză la 20 minute, timp de o oră + glucocorticosteroizi intravenos (hidrocortizon hemisuccinat 10-15 mg/kg/24 ore, dexametazonă 0,2-0,5 mg/kg/24 ore, etc.) ± anticolinergic.

c) În terapie intensivă se va continua oxigenoterapia, cu menţinerea $SpO_2 \geq 95\%$, la care se asociază salbutamol în nebulizare şi glucocorticoizi intravenos. Dacă dispneea persistă se administrează miofilin 4-6 mg/kg/doză, maxim 15 mg/kg/24 ore, în 4 doze. Dacă semnele de insuficienţă respiratorie acută persistă, sau se agravează se va efectua intubaţie orotraheală, urmată de ventilaţie asistată.

B. Medicaţia de fond "controller" se administrează pe cale inhalatorie, după treptele de severitate ale bolii:

- În astmul bronşic persistent uşor (treapta II) se vor administra doze mici de corticosteroizi inhalator (100-400 µg budesonide sau fluticasone dipropionat – flixotide) ± inhibitori de leucotriene (montelukast sodic).
- În astmul bronşic persistent moderat (treapta III) se vor administra doze medii de corticosteroizi inhalator (400-800 µg) + bronhodilatator de lungă durată (salmeterol – seretide) ± inhibitori de leucotriene (montelukast sodic).
- În astmul bronşic persistent sever (treapta IV) se vor administra doze mari de corticosteroizi inhalator (>800 µg) + bronhodilatator de lungă durată (seretide) ± inhibitori de leucotriene (montelukast sodic) ± corticoterapie sistemică (medrol/prednison în doze mici şi cure scurte) ± teofilină retard.

5. În treapta de severitate I (astm bronşic intermitent) cu exacerbări severe se va administra terapie intercritică ca în treapta III de severitate (astm bronşic persistent moderat).
6. Monitorizarea tratamentului se practică la 3 luni, cu "step-down" sau "step-up" a treptei de severitate şi continuarea terapiei cu reevaluare clinico-spirometrică din 3 în 3 luni ± test de toleranţă la efort standardizat.
7. Educaţia bolnavului şi a familiei sale, privind caracterul cronic al bolii, recunoaşterea exacerbărilor, administrarea corectă a medicaţiei şi importanţa măsurilor nemedicamentoase cu caracter continuu (controlul factorilor de mediu, eliminarea factorilor declanşatori, susţinerea nutriţională, etc.)
8. Efortul fizic este recomandat, chiar sportul de performanţă, prin controlul simptomelor de către medicaţia antiinflamatorie cronică administrată pe cale inhalatorie.

În perspectivă se descriu mijloace terapeutice noi, cum ar fi:

- imunoterapie specifică sublinguală cu durata de 3-5 ani;
- anticorpi monoclonali anti-IgE "rhuMab";
- E25 (omalizumab – Xolair, 2003);
- anticorpi monoclonali anti ICAM-1;
- anticorpi monoclonali anti IL_5 (Mepolizumab);
- blocanţi ai IL_4;
- antivirale (Zanamivir, Oseltamivir), anticorpi monoclonali anti-VSR (Palivizumab – Synagis).

BIBLIOGRAFIE

1. Stela Goţia, Ileana Ioniuc, *Marşul alergic în copilărie*, Revista de Alergologie şi Imunologie Clinică 2008, 6 (4): 16-20.
2. Zeiger R., Heller S. *The development and prediction of atopy în high risk children: follow-up of age seven years în a prospective randomized study of combined maternal and infantfood allergen avoidance*, J Allergy Clin Immunol 1995; 96:1179-90.
3. Albu S., Deleanu D., Man S., Nanulescu M., *Rinita alergică la copil.hid de diagnostic şi tratament*, Ed. Puls Media Network, Bucureşti, 2010:8-36.
4. Kjellman NI., *Prediction and prevention of atopic allergy*, Allergy 1998; 53:67-71.
5. Platts Mills TA., Rakes G., Heymann PW, *The relevance of allergen exposure to the development of asthma în childhhod*, J Allergy Clin Immunol 2000; 105:8503-8.
6. Sporik R., Holgate ST., Cogswell J., *Natural History of asthma în childhood – a birth cohort study*, Arch Dis Child, 1991; 66:1050-3.
7. Bîscă N., *Astmul bronşic în România. particularităţile epidemiologice*, Viaţa medicală, 1998:1-4.
8. Martinez FD., Cline M., Burrows B., *Increased incidence of asthma în children of smoking mothers*, Pediatrics, 1992; 89:21-6.
9. Stela Goţia, Ileana Ioniuc, *Astmul bronşic la sugar şi copilul mic*, Revista de Alergologie şi Imunologie clinică, 2008, 6 (4):12-14.
10. Martinez FD., Wright AL., Taussig LM., et al., *Asthma and wheezing în the first six years of life.* The Group Health Medical Associates, N Engl J Med, 1955; 332(3):133-138.
11. Gheonea C., Pleşca DA., Dragomir D., et al., *Childhood asthma prevalence în România: an epidemiologic study,* Am. J Respir Crit Care Med, 2009; 179:62-68.
12. Pleşca DA., Dragomir D., *Tratamentul wheezingului recurent la copil*, Rev Med Chir Soc Med Iaşi, 2005; 109 (4) supl 2.
13. Luyt DK., Burton PR., Simpson H., *Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough în preschool children în Leicestershire,* BMJ, 1993; 22; 306:1386-90.
14. Bisgaard H., Szefler S., *Prevalence of asthma-like symptoms în young children*, Pediatr Pulmonol, 2007; 42 (8):723-8.
15. Bacharier LB., *Viral-inducedwheezing episodes în preschool children:approaches to therapy,* Curr Opin Pulm Med, 2010; 16 (1): 31-5.
16. Chong Neto HJ., Rosario N., Dela Bianca AC., et al., *Validationof a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing în infants,* Pediatr Allergy Immunol, 2007; 18:86-7.
17. Bacharier LB., Boner A., Carlsen KM., et al., *Diagnosis and treatement of asthma în childhood: a PRACTALL consensus report,* Allergy, 2008; 63(1): 5-34.
18. Chereches-Panta, Popa MD., Iacob D., et al., *Increase of the prevalence of bronchial asthma and related symptoms în students în Cluj-Napoca. Epidemiologic study with a five years interval,* Pneumologia 2004; 53 (1):47-52.
19. Asher MI., Keil U., Andersen HR., Beasley R., Martinez F., et al., *Internaţional study of asthma and allergies în childhood (ISAAC): rationale and methods*, Eur Respir J, 1995;8:483-491.
20. Nanulescu M., Dumitraşcu D., Popa M., et al., *Studiu epidemiologic asupra astmului, rinitei alergice şi eczemei la copiii de 7 ani din municipiul Cluj,* Revista Română de Pediatrie, 2000; 1:96-103.
21. Meltzer EO., Derebery MU., et al., *Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies în America survey,* J allergy Clin Immunol, 2009; 125:543-570.
22. Stela Goţia, Ileana Ioniuc, *Relaţia rinită alergică-astm bronşic*, Revista de Alergologie şi Imunologie Clinică, 2008, 6 (4): 16-20.
23. Bousqnel PJ., Fabbro-Peray P., Janin N., et al., *Pilot study assessing the impact of smoking on nasal-specific quality of life,* Allergy, 2004; 59:1015-6.
24. *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma în Children 5 years and younger;* Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from http:/www.ginaasthma.org
25. Stela Goţia, *Astmul bronşic,* în Pediatrie. Boli respiratorii, boli cu mecanism imun, hepatologie, Ed. Vasiliana, Iaşi, 2008, 75-87..

VI.3.6. HEMOSIDEROZA PULMONARĂ

AURICA RUGINĂ, ANIELA-LUMINIȚA RUGINĂ

Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă se defineşte ca sensibilizarea de tip imun alergic la o proteină din laptele de vacă, ce survine la sugarul mic, alimentat artificial şi se manifestă prin simptome locale gastrointestinale şi simptome generale; manifestările clinice apar la introducerea laptelui de vacă în alimentaţie şi dispar prin eliminarea sa din dietă.

Dintre proteinele laptelui de vacă există mai mult de 25 proteine imunogenice cunoscute, iar dintre acestea cea mai sensibilizantă este ß-lactoglobulina, urmată de cazeină, α-lactoglobulină, seroglobulina bovină şi serumalbumina bovină. S-a demonstrat că laptele de mamă conţine proteine care sunt excretate prin glanda mamară, printre care şi proteinele din laptele de vacă. De aceea un sugar alimentat exclusiv la sân poate avea manifestări gastrointestinale de alergie alimentară.

Alergia la proteinele laptelui de vacă poate cauza multiple simptome şi sindroame ce se pot clasifica în:

1. Manifestări digestive
2. Manifestări extradigestive: cutanate (urticarie ± angioedeme, eczemă atopică, dermatită herpetiformă, sindromul alergiei orale), respiratorii (rinoconjunctivită alergică, otită medie seroasă, laringită, astm bronşic, hemosideroză pulmonară – sindrom Heiner), neurologice, hematologice, renale şi sistemice (şoc anafilactic)[1].

Hemosideroza pulmonară (HP) este o entitate rară şi încă insuficient explicată. Se defineşte ca o afecţiune pulmonară cronică, cu evoluţie în puseuri succesive, caracterizată clinic printr-un sindrom "pneumo-anemic" iar histopatologic printr-o încărcare hemosiderinică interstiţială legată de producerea unor hemoragii alveolare repetate a căror cauză primară rămâne necunoscută. Boala afectează în special copilul şi adultul tânăr.

Clasificarea HP

1. HP primară (cea mai frecventă la copil)
   1.1. HP idiopatică (HPI)
   1.2. HP asociată cu alergia la proteinele laptelui de vacă (sindromul Heiner)
   1.3. HP asociată cu miocardita
   1.4. HP din sindromul Goodpasture
2. HP secundară
   2.1. Boli pulmonare cronice hemoptizante (tuberculoză, cancer bronhopulmonar)
   2.2. Cardiopatii dobândite (stenoză mitrală) sau congenitale (DSA, DSV, PCA, Întoarcerea venoasă pulmonară anormală)
   2.3. Boli ale ţesutului conjunctiv: LES, PAN, sindrom Wegener
   2.4. Diabet zaharat
   2.5. Maladia Düring-Brocq
   2.6. Sindroame de malabsorbţie
   2.7. Sindroame hemoragice: pupura reumatoidă, purpura trombocitopenică idiopatică.

Etiopatogenia HP este necunoscută în HPI. Ipoteza imunopatogenică propusă de Steiner este acceptată de majoritatea autorilor, în care rolul autoimunităţii pare cert incriminat. Astfel, pentru mulţi autori HPI şi sindromul Goodpasture sunt etape evolutive diferite ale aceleaşi boli, al căror element comun este prezenţa anticorpilor antimembrană bazală alveolară şi glomerulară. În consecinţă, în toate formele de HPI se recomandă biopsie renală, deoarece leziunea renală există cu evoluţie subacută, dar constant letală[2].

Tabloul clinic în HPI apare la grupa de vârstă 3-5 ani şi asociază simptome respiratorii cu simptome/semne clinice hematologice. Există însă forme, mai ales la debut, în care este prezentă fie numai simptomatologia respiratorie fie numai cea hematologică.

- Semnele clinice respiratorii sunt: tuse, dispnee, spută hemoptoică/hemoptizie, vărsături în "zaţ de cafea" (la vârste mici), cianoză cronică cu hipocratism digital.
- Semnele clinice hematologice sunt: anemia evocată de paloarea intensă, subicter prin hiperbilirubinemie indirectă (consecinţă a hemolizei intrapulmonare), suflu sistolic funcţional la ascultaţia cordului ("suflu anemic").
- În timpul puseului acut, copilul este febril (39-40˚C), prezintă astenie fizică şi psihică, şi are stare generală alterată.

Explorarea paraclinică în HP

- Hemoleucotrombograma evidenţiază o anemie hipocromă microcitară feriprivă, prin deturnarea fierului care este stocat intrapulmonar şi nu mai poate fi utilizat în hemoglobinosinteză. În puseurile acute poate asocia leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie. Anemia feriprivă este nonresponsivă la tratamentul cu fier, însă reticulocitoza periferică şi eritroblastoza medulară atrag atenţia asupra procesului hemolitic intrapulmonar şi exclud anemia feriprivă prin carenţă marţială. Rezistenţa globulară, autohemoliza şi autohemoliza corectată la glucoză sunt normale. Numărul trombocitelor este normal.
- Explorarea hepatică este normală.
- Explorarea renală este normală. În HPI se efectuează obligatoriu biopsie renală cu studiu în imunofluorescenţă a anticorpilor anti-membrană bazală, pentru a identifica un sindrom Goodpasture.
- Explorarea radioizotopică cu Fe radioactiv evidenţiază hiperactivitate radioizotopică pulmonară cu accelerarea turn-over-ului fierului plasmatic în puseul acut al bolii.
- Hemosiderinofagele sunt prezente în lichidul de tubaj gastric la copilul mic şi în spută la copilul mare. Aceste celule sunt macrofage mari, de 10-20 μm, care conţin în citoplasmă numeroase granule de hemosiderină.
- Electrocardiograma poate fi normală, dar după mulţi ani de evoluţie, prin fibroză pulmonară secundară pot să apară semne de suprasolicitare ventriculară şi atrială dreaptă.
- Explorarea funcţională respiratorie evidenţiază disfuncţie respiratorie restrictivă prin fibroză pulmonară.
- Radiografia toracică este decisivă pentru diagnostic şi evoluează în câteva stadii succesive. La debutul bolii se observă opacităţi diseminate, uneori confluente, a căror intensitate şi mărime contrastează cu sărăcia simptomatologiei clinice şi care dispar spontan sau sub tratament simptomatic. Într-un stadiu ulterior apare aspectul de granulie distribuită caracteristic "în aripi de fluture", care persistă pe toată durata evoluţiei bolii. Aspectul pseudogranulic traduce impregnarea cu fier a parenchimului pulmonar. Adesea coexistă o adenopatie mediastinală.
- CT-scan-ul toraco-pulmonar evidenţiază fibroză pulmonară cu cardiomegalie.
- Biopsia pulmonară transtoracică "pe ac" intravitane reprezintă investigaţia de confirmare a diagnosticului. La microscopie alveolele pulmonare apar ocupate de hematii integre, granule de hemosiderină (siderocite sau hemosiderinofage). Epiteliul alveolar este hiperplaziat, neregulat, prezintă aspecte de degenerescenţă hemosiderinică, cu aspecte lezionale ale fibrelor elastice (subţiri, fragmentate, cu depozite de hemosiderină) şi hiperplazie a ţesutului conjunctiv spre fibroză pulmonară. Ganglionii peribronşici şi mediastinali sunt încărcaţi cu hemosiderină[(3)].

Diagnosticul pozitiv este sugerat de evoluţia cronică a asocierii dintre un sindrom anemic nonresponsiv la terapia cu fier şi sindrom respirator, cu repetate episoade de acutizare. Confirmarea bolii este determinată de prezenţa hemosiderinofagelor în lavajul gastric la copilul mic, sau în spută sau lavajul bronhoalveolar (obţinut prin bronhoscopie cu fibroscop flexibil) la copilul mare. În sindromul Heiner este necesară obiectivarea alergiei la proteinele laptelui de vacă prin IgE specifice la laptele de vacă.

Diagnosticul diferenţial include pneumoniile acute la debut şi pneumoniile cronice/recidivante, asociate anemiilor hemolitice cronice, dar în care fierul seric este de regulă crescut, spre deosebire de HP în care anemia este hiperregenerativă cu hiperbilirubinemie indirectă (subicter sau icter sclero-tegumentar) şi fier seric scăzut.

În stadiul radiologic de pseudogranulie pulmonară se va elimina tuberculoza pulmonară de primoinfecţie şi granulia pulmonară tuberculoasă.

Dacă diagnosticul pozitiv este confirmat în stadiul de fibroză pulmonară vor fi excluse şi alte cauze de fibroză pulmonară.

Tratamentul HP este diferit după cum bolnavul se prezintă în puseu acut de hemoliză intrapulmonară sau de fibroză pulmonară.

În faza acută se recomandă:

1. Transfuzie de sânge integral sau masă eritrocitară;
2. Corticoterapie sistemică în doză de atac, apoi în doze de întreţinere, până la tratament intermitent pe o perioadă de 4 săptămâni;
3. Oxigenoterapie;
4. Tratament tonicardiac în cordul pulmonar acut;
5. Terapie chelatoare de fier (Desferal) în puseu acut hemoptoic.

În faza de fibroză pulmonară se recomandă:

1. Corticoterapie sistemică în doze mici, continuă sau azatioprină cu rezultate parţial eficace.
2. Corticoterapie inhalatorie ± bronhodilatatoare de lungă durată.
3. Terapie marţială cu fier per os.
4. În sindromul Heiner se exclude laptele de vacă din alimentaţie.

Evoluţia bolii este în pusee de activitate şi remisiune, cu rezultat final fibroza pulmonară. Splectomia nu s-a dovedit eficace.

BIBLIOGRAFIE

1. Moraru D., Burlea M., Moraru E., Cîrdei E., Diaconu G., *Pediatrie – patologie digestivă, nutriţională şi neurologică la copil*, Editura Fundaţiei Academice AXIS, Iaşi, 2008, 77-83.
2. Popescu V., *Patologia aparatului respirator la copil*, Editura Teora, Bucureşti, 1999, 486-493.
3. Heiner DC., *Pulmonary hemosiderosis.* în Chernick V., Kendig El. JR. (eds): *Kendig's disorders of the respiratory tract în children*, fifth edition, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1990, 498-509.

VI.3.7. ABCESUL PULMONAR

N. NISTOR

Abcesul pulmonar este o afecţiune rară la copil caracterizată prin prezenţa unei cavităţi circumscrise, cu pereţi groşi, cu conţinut purulent, ce rezultă din supuraţia şi necroza parenchimului pulmonar afectat.

Etiologie

Sub aspect etiologic se disting:

- abcesul pulmonar primitiv constituind o modalitate de evoluţie a unei pneumonii bacteriene (cu stafilococ, haemophilus influenzae, pneumococ etc.). Apare mai ales la copii cu imunodeficienţe.
- abcesul pulmonar secundar, ca şi complicaţie, fie a unei bronhopneumopatii cronice (bronşiectazie, mucoviscidoză), fie a unui accident de aspiraţie (corp străin, în intervenţii pe căile aeriene, fistule esotraheale). El mai poate apare în cursul unei septicemii, plecând de la un focar infecţios renourinar sau intestinal.

Simptomatologie

I. În stadiul de supuraţie închisă, debutul este brutal sau rapid progresiv. El este marcat de febră, frecvent până la 40°C (este aproape întotdeauna prezentă), modificarea stării generale, tuse şi uneori dureri toracice. Sunt frecvente şi tulburările digestive, în special diareea.

La examenul fizic, inconstant, se decelează zone de submatitate cu diminuarea murmurului vezicular şi raluri în focar.

Hemoleucograma arată hiperleucocitoză cu neutrofilie. Hemocultura doar rar este pozitivă.

Pe radiografie se evidenţiază o opacitate mai mult sau mai puţin voluminoasă, rău delimitată, omogenă şi cu densitate variabilă.

Un tratament corect cu antibiotice în această fază, antrenează adesea vindecarea, rămânând imposibil diagnosticul formal de abces pulmonar.

II. Faza de stare sau de supuraţie deschisă este marcată de persistenţa sindromului infecţios: febră neregulată, stare toxică. Tusea este productivă, uneori purulentă sau chiar hemoptoică. Vomica este rară la copil.

La examenul fizic al toracelui modificările sunt minime. Persistă leucocitoza cu neutrofilia şi VSH-ul este crescut.Radiografia confirmă diagnosticul evidenţiind o imagine hidroaerică, constituită dintr-o zonă transparentă situată deasupra zonei opace, care se pierde de obicei în opacitatea pneumonică din jur, cele două zone fiind separate între ele printr-un nivel orizontal.În abcesul multifocal, cavităţile sunt multiple şi comunică între ele. Radiologic se constată transparenţe multiple care în realitate constituie o cavitate anfractuoasă unică.Uneori, în jurul abcesului, mai ales când acesta este mare, se evidenţiază o atelectazie. Când abcesul este în apropierea pleurei, se evidenţiază îngroşarea pleurei şi uneori o cantitate mică de lichid pleural. Adenopatiile hilare şi mediastinale au fost descrise în abcesele pulmonare secundare.

Diagnosticul

Prezenţa pe radiografia toracică a unei cavităţi pulmonare cu perete gros, cu sau fără nivel hidroaeric, este caracteristică şi frecvent este primul indiciu de abceces pulmonar.

Rar, când abcesul este periferic, poate fi dificilă diferenţierea lui de un empiem cu fistulă bronhopleurală. Pentru diferenţierea lor este necesară efectuarea unei radiografii pulmonare în proiecţie oblică sau în decubit, ori o tomografie toracică.

Chistul hidatic pulmonar seamănă uneori cu abcesul pulmonar, care trebuie diferenţiat şi de chistul pulmonar congenital sau adenomatoza pulmonară chistică.

Dacă abcesul nu se evidenţiază radiologic printr-o cavitate şi are o densitate omogenă, pot fi luate în discuţie pneumonia sau pleurezia localizată, dar efectuarea unei tomografii poate decela prezenţa cavităţii.

Tratament

Principala terapie în abcesul pulmonar constă în administrarea de antibiotice. Ţinând cont de principalii agenţi etiologici implicaţi, antibioticele trebuie să fie utile în special pe stafilococ, haemophilus, pneumococ etc.

În caz de abcese pulmonare secundare se va ţine cont şi de o eventuală etiologie cu germeni anaerobi.

Nu există un consens asupra duratei antibioterapiei. Pare rezonabil ca antibioticele să fie administrate parenteral până ce starea copilului se ameliorează semnificativ, permiţând continuarea antibioticelor p.o.

Copiii cu abces pulmonar primar răspund bine numai la terapia cu antibiotice.Intervenţia chirurgicală este indicată dacă se constată deteriorarea stării clinice în ciuda unei terapii adecvate cu antibiotice.

La copil bronhoscopia este indicată doar dacă există un istoric de aspiraţe de corp străin.Drenajul percutan pe cateter este indicat numai în caz de empiem.

Complicaţii

În prezent, complicaţiile abcesului pulmonar sunt excepţionale, chiar în abcesele secundare, în care asocierea cu empiem este rară. Expansiunea abcesului cu deplasarea mediastinului şi pneumotoraxul sub tensiune, de asemeni sunt rar semnalate. Ruptura spontană a abcesului cu însămânţarea altor zone pulmonare apare tot excepţional de rar.

Efectuarea unor investigaţii sau terapii agresive se poate, de asemeni, însoţi de complicaţii. Aspiraţia transtraheală se poate complica cu:

- hemoptizii
- emfizem subcutanat
- aritmii cardiace
- pneumotorax bilateral
- hemoragii fatale
- oxigenare inadecvată
- cheaguri sanguine intratraheale

Lobectomia poate fi urmată de empiem şi revărsat pleural. Bronhoscopia se poate complica cu aspiraţie intrabronşică masivă a conţinutului abcesului. După aspiraţia percutană poate apare pneumotorax, fistulă bronhopleurală şi empiem.

Evoluţie şi prognostic

În abcesul pulmonar primar, după instituirea unei antibioterapii adecvate, febra scade în aproximativ o săptămână dar poate dura şi mai mult. După rezoluţia clinică completă a bolii, dispariţia cavităţii abcesului poate dura o lună sau chiar mai mult.

Evoluţia în abcesele pulmonare secundare depinde de afecţiunea de bază.

Prognosticul în abcesele solitare este mult mai bun decât în abcesele multiple.

VI.3.8. ATELECTAZIA PULMONARĂ

N. NISTOR

Este un sindrom clinico-radiologic, de cauze multiple, destul de frecvent la copil datorat colapsului sau expansiunii incomplete a unui teritoriu pulmonar mai mult sau mai puţin întins, consecutiv dispariţiei aerului din alveolele pulmonare.

Poate fi localizată segmentar, lobar sau să cuprindă un plămân întreg.

Constituie urgenţe doar cazurile de atelectazie masivă cu evoluţie acută sau supraacută, în majoritatea cazurilor ea având o evoluţie cronică sau subacută.

Etiopatogenie

Atelectazia se produce în condiţiile obstrucţiei complete a unor bronşii sau bronşiole, situaţie în care aerul alveolar nu mai poate fi expirat şi este resorbit, transformând alveolele dintr-o cavitate reală cu conţinut aeric, intr-o cavitate virtuală, fără conţinut aeric.

Din punct de vedere etiopatogenic, atelectazia poate fi:

- congenitală (se constată după naştere din cauza lipsei de expansiune a ţesutului pulmonar);
- dobândită.

Cauzele care determină dispariţia conţinutului aerian al aveolelor pot fi:

- obstructive (cel mai frecvent);
- neobstructive.

În general, mecanismele de producere a unei atelectazii obstructive sunt:

A. Obstrucţia bronşică datorită cauzelor ce ţin de:

a) lumenul bronşic:

- aspiraţia de corpi străini care obstruează bronşia:

- numai prin prezenţa lor (corpi străni metalici);
- sau/şi prin asocierea unui proces iritativ local (corpi străini vegetali).

- dopuri de mucus
- astm bronşic
- fibroză chistică

b) peretele bronşic:

- stenoză bronşică
- edem al peretelui bronşic determinat de:

- bronşiolită
- bronhopneumonie
- bronşită

- inflamaţie şi edem bronşic secundar agresiunii prin inhalaţie sau aspiraţie
- procese expansive ale peretelui bronşic:

- papiloame
- polipi
- granuloame
- tumori

c) factori peribronşici/compresiune extrinsecă bronşică (cu presiune directă asupra parenchimului pulmonar):

- cardiomegalie
- arcuri vasculare anormale
- emfizem lobar

- malpoziţia unor viscere (ex. hernie diafragmatică)
- adenopatii hilare sau mediastinale

- adenopatii infecţioase: tuberculoza, infecţia cu virus citomegalic şi cu viris Epstein-Barr
- adenopatii din leucemii şi SIDA
- adenopatii tumorale: limfoame sau metastaze

B. Creşterea presiunii intrapleurale (compresia parenchimului pulmonar normal):

- hidrotorax
- hemotorax
- piotorax
- pneumtorax

C. Alterarea mişcării cutiei toracice prin:

- boli neuromusculare
- detrese respiratorii postoperatorii
- deformări osoase severe

Cauzele atelectaziei neobstructive:

- deficitul surfactantului:

- boala membranelor hialine la prematuri

- disfuncţia surfactantului:

- sindromul de detresă respiratorie de tip adult (ARDS)
- edem pulmonar
- înec

Pentru a produce colabarea alveolelor, factorul cauzal trebuie să împiedice complet pătrunderea aerului în teritoriul acestor alveole, pe o perioadă suficientă, încât aerul aleveolar stagnat să aibă timp să fie absorbit în torentul sanguin.

La copil, cel mai frecvent se întâlneşte atelectazia obstructivă, în care principalele consecinţe ale obstrucţiei bronşice sunt:

- hipoxemia
- staza secreţiilor
- hiperinflaţia regiunilor pulmonare vecine
- edemul pulmonar acut ce poate apare în urma reexpansionării unor mari teritorii atelectatice, şi anume în condiţiile drenării bruşte şi masive a unei pleurezii sau a unui pneumotorax.

Tablou clinic

Tabloul clinic, de obicei, variază în funcţie de:

- cauză
- gradul de extindere
- rapiditatea instalării

În atelectaziile ce apar secundar obstrucţiei bronşice din cursul unor boli (bronhopneumonie, bronşiolită, astm bronşic etc.), se întâlnesc două aspecte:

- lipsa oricărui simptom atribuit atelectaziei, dacă zona atelectatică este redusă;
- tahipnee, dispnee, tuse, când zona atelectatică este extinsă.

Semnele fizice sunt reduse şi uneori greu de diferenţiat de cele determinate de afecţiunea cauzală:

- inspecţia atentă poate uneori evidenţia o retracţie variabilă a hemitoracelui afectat;
- la copilul mare, palparea poate evidenţia:

- vibraţii vocale accentuate (bronşie parţial obstruată);
- vibraţii vocale abolite (bronşie obstruată).

- percuţia evidenţiază submatitate de intensitate variabilă, dependentă de întinderea zonei atelectatice;

- ascultaţia poate evidenţia o diminuare a murmurului vezicular determinată de obstrucţia broşiilor lobare sau segmentare, până la abolirea lui în obstrucţia bronşiilor principale.

Diagnosticul de atelectazie mai trebuie suspicionat la copiii anterior sănătoşi, când există sindromul de penetraţie datorat obstrucţiei prin corp străin intrabronşic, în acest caz tabloul clinic evoluând în trei stadii:

1. simptome imediate: chinte de tuse, dispnee, cianoză sau chiar asfixie, în funcţie de dimensiunile bronşiei obstruate;
2. o perioadă asimptomatică (sau doar cu dispnee uşoară) de câteva zile atunci când atelectazia este redusă (segmentară sau subsegmentară);
3. apariţia semnelor de suprainfecţie (pneumonie cu atelectazie): stare generală influenţată, febră, reapariţia tusei.

Tablou paraclinic

Atelectazia este un sindrom şi nu un diagnostic specific. Depistarea unei atelectazii trebuie să fie urmată de alte investigaţii, pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

Diagnosticul atelectaziei este de obicei radiologic, radiografia toracică (faţă+profil) permiţând:

- confirmarea diagnosticului de atelectazie;
- precizarea localizării şi a dimensiunilor atelectaziei.

a) confirmarea diagnosticului se face prin constatarea unei imagini radiologice cu următoarele caracteristici:

- opacitate de dimensiuni şi localizare variabilă, care reduce dimensiunile zonei pulmonare respective, cu caracter retractil, conturul opacităţii putând fi în unele cazuri concav spre exterior;
- uneori se mai observă:

- îngustarea spaţiilor intercostale în zona corespunzătoare atelectaziei;
- hipertransparenţă şi spaţii intercostale lărgite în zonele de vecinătate;
- deplasare mediastinală şi diafragmatică: mediastinul şi cupola diafragmatică corespunzătoare fiind atrase spre porţiunea atelectatică (doar în caz de atelectazii întinse).

b) precizarea localizării şi a dimensiunilor atelectaziei:

- localizarea este vaiabilă:

- lobul inferior drept şi stâng cel mai frecvent;
- lobu mijlociu drept îndeosebi în cadrul obstrucţiei bronşice din criza de astm sau prin adenopatii hilare;
- loubul superior drept, la sugarii care prezintă aspiraţie de lichid gastric în cursul refluxului gastro-esofagian sau aspiraţiei de secreţii din căile respiratorii.

- dimensiunile atelecatziei sunt variabile: de la atelectazii lamelare, parcelare, segmentare, lobare, până la atelectazia întregului plămân în caz de obstrucţie a bronşiei principale, iamginea radiologică fiind în această ultimă situaţie a unei opacităţi ce ocupă întreg hemitoracele, creând imaginea de plămân mic, negru, cu ridicarea diafragmului, tracţiunea inimii şi a mediastinului de partea afectată, devierea traheei, pensarea spaţiilor intercostale şi distensia hemitoracelui opus.

Alte investigaţii paraclinice:

- tomografia computerizată toracică este utilă pentru confirmarea unei atelectazii periferice rotunde, care pe radiografie poate fi etichetată drept tumoră;
- bronhoscopia permite evidenţierea cauzei obstrucţiei bronşice, uneori având şi scop terapeutic, de îndepărtare a obstacolului.

Diagnostic

Daignosticul pozitiv se stabileşte pe baza:

- datelor anamnestice
- examenului clinic
- examenului radiologic
- este confirmat de bronhoscopie şi la nevoie este completat de tomografia computerizată.

Diagnosticul difereţial este mai ales radiologic cu:

- opacităţile realizate de infiltratele pneumonice, care însă nu reduc volumul zonei pulmonare respective;
- revărsate pleurale lichidiene (exudat, transudat, hemotorax, chilotorax) care pot fi confundate cu o atelectazie extinsă, dar în cazul acestor revărsate, mediastinul este împins în partea controlaterală şi diafragmul împins în jos;
- atelectazia masivă trebuie diferenţiată şi de agenezia pulmonară în care uneori pentru diferenţiere este necesară tomografia computerizată.

Tratament

Tratamentul atelectaziei variază în raport cu:

- etiologia
- gravitatea
- şi durata de evoluţie

Obiectivele tratamentului:

- stabilirea cauzei obstrucţiei bronşice;
- îndepărtarea cât mai urgentă a acestora;
- realizarea unor schimburi gazoase normale.

Tratamentul **de urgenţă** în atelectaziile masive constă în:

- bronhoscopie pentru îndepărtarea unui corp străin sau a unui „dop de mucus";
- oxigenoterapia pentru menţinerea sau ameliorarea schimburilor gazoase;
- ventilaţia cu presiune pozitivă poate fi uneori necesară după o evaluare atentă a obstrucţiei bronşice.

Tratamentul **de fond:**

- fluidifierea secreţiilor bronşice prin asigurarea umidităţii crescute a aerului inspirat şi prin administrarea de medicaţie fliudifiantă;
- bronhodilatatoare;
- drenaj postural;
- fizioterapie;
- antibioterapie adecvată infecţiilor respiratorii.

Tratamentul **chirurgical** este rezervat următoarelor cazuri:

- ineficienţa tratamentului medical cu persistenţa atelectaziei timp de mai multe luni;
- infecţii recidivante frecvente sau constituirea unui abces pulmonar.

Evoluţie

Evoluţia depinde de cauza, localizarea şi extinderea atelectaziei. Există următoarele posibilităţi evolutive:

- evoluţia acută poate fi fatală în caz de atelectazii survenite în cursul traumatismelor toracice sau în cazul atelectaziei unui plămân întreg prin aspiraţie de corp străin sau „dop de mucus" şi când diagnosticul etiologic nu a putut fi precizat şi/sau tratamentul instituit nu a fost eficeint;
- eveoluţia cronică nefavorabilă, în caz de imposibilitate a suprimării obstrucţiei bronşice prin tratament conservator, când este posibilă suprainfecţia şi dezvoltarea unui abces pulmonar sau apariţia unui proces de fibroză pulmonară;
- evoluţie cu caracter recidivant al atelectaziei, posibilă în afecţiuni recidivante sau cronice;
- evoluţie favorabilă, cu vindecare în câteva săptămâni a atelectaziilor mici, în urma tratamentului specific al bolilor în contextul cărora au apărut (bronhopneumonii, bronşiolote).

VI.3.9. PLEUREZIILE

N. NISTOR

Pleureziile sunt afecţiuni inflamatorii ale pleurei de diverse etiologii. Din considerente diagnostice, pleureziile sunt împărţite în transudative şi exudative.

Acumularea de lichid în cavitatea pleurală , dacă este rapidă sau în cantitate mare, constituie o urgenţă deoarece poate produce insuficienţă respiratorie acută cu caracter restrictiv prin compresia pe care o exercită asupra plămânului subiacent şi prin deplasarea mediastinului.

Mecanismele de producere ale revărsatelor pleurale

În mod normal, la nivelul cavităţii pleurale există doar o cantitate foarte mică de lichid (0,1-0,2 ml/kg), care îndeplineşte două funcţii importante:

- asigură alunecarea uşoară a foiţelor pleurale în cursul mişcărilor respiratorii, scăzând semnificativ forţa de frecare;
- permite păstrarea plămânilor „lipiţi" de peretele toracic, realizând o expansiune optimă a ţesutului pulmonar.

În condiţii patologice, se pot produce revărsate pleurale lichidiene, uneori importante, prin următoarele mecanisme:

- creştere a presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare;
- scădere a presiunii oncotice;
- creştere a presiunii pulmonare negative (atelectazie);
- creltere a permeabilităţii capilare prin mediatori ai inflamaţiei ce duc la o secreţie crescută de proteine şi lichid;
- trecerea lichidului din cavitatea peritoneală;
- alterare a drenajului limfatic.

De obicei, aceste mecanisme nu intervin izolat ci ele se intrică.

Transudatele apar în două situaţii:

- când creşte presiunea în capilare;
- sau când scade presiunea oncotică plasmatică în asemenea măsură încât să depăşească capacităţile de reabsorbţie a pleurei viscerale şi a limfaticelor.

Formarea pleureziilor **exudative** se face prin afectarea directă a pleurei. Viteza de absorbţie a lichidelor exudative este mult mai mică decât cea a transudatelor, deoarece ea depinde de eliminarea proteinelor din lichid (care se poate face numai pe cale limfatică).

Etiopatogenie

La copii, cea mai frecventă cauză a revărsatelor pleurale lichidiene este infecţia urmată de malignităţi.

Procesul infecţios este cea mai frecventă cauză de pleurezie la copil, agenţii etiologici fiind reprezentaţi de diverse bacterii şi virusuri.

Bacteriile pot pătrunde în cavitatea pleurală:

- pe cale circulatorie de la un focar septic aflat la distanţă (septicemie);
- sau printr-un proces de contiguitate (fistulă bronhopleurală, pneumonie, supuraţie a peretelui toracic, abces subfrenic etc.).

Tabel I. Etiologia revărsatului pleural

Etiologia transudatului	**Etiologia exudatului**
Cauze ***cardiace***: • insuficienţă cardiacă congestivă • pericardita constrictivă • obstrucţia de venă cavă suoperioară sau a unui trunchi brahiocefalic Cauze ***renale***: • sindrom nefrotic • obstrucţia căilor urinare sau postpuncţie caliceală (urinotorax) • glomerulonefrită acută • dializă peritoneală Cauze ***hepatice***: • ciroza hepatică Alte cauze: • mixedemul • embolie pulmonară • cauze iatrogene (instilaţie accidentală de soluţii cristaloide intrapleure)	Cauze infecţioase: • bacteriene: - empiem primitiv - pleurezie parapneumonică • virale • tuberculoza • fungice • parazitare Cauze neoplazice: • invazie directă: - metastaze pleurale - invazie de vecinătate • cauze indirecte: - limfoame - metastaze cu blocarea limfaticelor Cauze digestive şi abdominale: • abcese subfrenice, intrahepatice, splenice • pancreatita • infecţii postchirurgie abdominală • perforaţie esofagiană • scleroză de varice esofagiene Boli de sistem sau autoimune: • artrita reumatoidă • lupus eritematos sistemic • sclerodermia • sindrom postpericardotomie Cauze medicamentoase: • bromcriptina • metotrexat • unele β blocante

În faza iniţială, de inflamaţie exudativă, cantitatea de lichid este minimă (stadiu de pleurezie uscată) şi lichidul este steril. Creşterea permeabilităţii membranelor pleurale produce o acumulare importantă de lichid (revărsat pleural) care devine rapid purulent (empiem pleural).

Practic, formarea empiemului plural se desfăşoară în trei etape:

- etapa de revărsat cu lichid clar (glucoza şi pH-ul lichidului pleural sunt normale);
- etapa fibrinopurulentă, caracterizată prin acumulare crescută de fibrină, polimorfonucleare şi bacteii în pleură; în această etapă glucoza şi pH-ul în lichidul pleural scad, iar LDH-ul creşte;
- etapa de empiem, în care lichidul este franc purulent.

Dacă revărsatul fibrinopurulent nu este drenat la timp, proliferarea fibroblaştilor la nivelul suprafeţei pleurale poate determina formarea de membrane, cu apariţia pleureziilor inchistate.

Spectrul etiolgic al pleureziilor, în funcţie de natura şi originea procesului inflamator este sistematiza în tabelul I.

Agenţii etiologici bacterieni implicaţi în producerea pleureziilor sunt reprezentaţi de bacterii aerobe şi anaerobe.

Dintre bacteriile aerobe, cel mai frecvent agent etiologic izolat la copil este stafilococul auriu. Pleurezia stafilococică poate fi consecutivă unei pneumonii stafilococice, unui abces pulmonar sau unei

fistule bronhopleurale, sau poate să apară în cursul unui sepsis, după o stafilococie cutanată sau osteomielită stafilococică.

În ordinea frecvenţei, al doilea microb implicat în pleureziile purulente la copil este Haemophilus influenzae, care la copilul sub 2 ani, tinde să devină cel mai frecvent microb izolat. La copilul mare, pleurezia cu acest germene este asociată cu otita medie supurată şi cu pneumonia.

La copiii imunodeprimaţi şi la cei cu fibroză chistică, este implicat frecvent Pseudomonas aeruginosa.

Infecţiile pleuropulmonare cu germeni anaerobi sunt rare la copii, în aceste cazuri infecţia producându-se prin aspirarea masivă a secreţiilor orofaringiene, în special la cei cu disfagie şi în stare de comă. De asemenea, infecţiile mediastinale şi subdiafragmatice, pot constitui o cauză de pleurezie cu anaerobi.

Lista agenţilor etiologici bacterieni care au fost izolaţi în empiemul pleural la copil este prezentă în tabelul II.

Tabel II. Etiologia empiemului netuberculos la copil

Bacterii aerobe	Bacterii anaerobe
Stafilococ auriu	Streptococi microaerofili
Haemophilus influenzae	Fusobacteriacee
Sterptococus pyogenes	Bacteroides
Escherichia coli	Peptoccocus şi peptosterptoccocus
Klebsiella	Bacili gram pozitivi, catalazo-negativi,
Pseudomonas aeruginosa	neformatori de spori

Tuberculoza pulmonară la copil determină mai frecvent pleurezie ″uscată″ şi mai rar revărsat pleural. Apariţia unui revărsat bilateral semnifică o diseminare hematogenă a bacilului Koch.

Infecţiile cu Mycoplasma pneumoniae şi cele virale pot fi asociate cu pleurezii, adesea tranzitorii şi cu expresie clinică minimă sau asimptomatice.

Pleureziile neoplazice se produc de obicei prin metastazare.

Pleureziile de origine sistemică sunt, în general, pleurezii cu lichid clar, apărând mai ales în cadrul colagenozelor (lupus, artrită juvenilă)

Tabloul clinic al pleureziilor

Atunci când cantitatea de lichid este mică, evoluţia poate fi asimptomatică.

Când lichidul este în cantitate medie sau mare, bolnavul prezintă următoarele simptome principale:

- durerea toracică:

- este de obicei acută, intensă, foarte bine localizată şi corespunde zonei afectate, deoarece pleura parietală este inervată de nervii intercostali;

- durerea poate iradia însă la nivelul abdomenului superior, în hipocondru drept sau stâng;

- o excepţie o constituie afectarea pleurei diafragmatice, care este inervată de frenic şi în aceste cazuri durerea iradiază la nivelul umărului;

- de obicei, durerea este accentuată de inspirul profund şi tuse;

- este calmată de apnee sau de imobilizarea hemitoracelui respectiv;

- de asemenea, durerea diminuă odată cu acumularea intrapleurală de lichid şi poate fi calmată de decubitul lateral ipsilateral, lichidul pleural interpunându-se între cele două foiţe inflamate ale pleurei.

- dispneea:

- intensitatea ei dependentă mai ales de gradul de afectare anterioară a parenchimului pulmonar şi mai puţin corelată cu volumul epanşamentului pleural;

- astfel, lichidele pleurale ce nu produc iritaţie pleurei sau nu se formează în contextul unei afecţiuni parenchimatoase pulmonare, sunt foarte bine tolerate, dispneea fiind minimă sau chiar absentă;

- pleureziile tuberculoase sau transudatele din cadrul cirozelor sunt foarte bine tolerate şi nu apare dispneea decât după acumularea unei cantităţi foarte mari de lichid;

- pleureziile în cantitate mică (ca de exemplu în embolia pulmonară) pot determina o dispnee intensă;

- o dispnee intensă, severă, cu semne de insuficienţă respiratorie acută, trebuie seă fie explicată mai ales printr-o atingere parenchimatoasă.

- tusea:

- este de obicei uscată, neproductivă, persistentă;

- mecanismul de producere a tusei este neclar, ea fiind secundară probabil atât iritării receptorilor pleurali cât şi compresiei bronşiilor.

Examenul fizic

Inspecţia:

- odată cu apariţia epanşamentului pleural, în special când este masiv, se constată o diminuare a mişcărilor respiratorii a hemitoracelui afectat;
- în acumulările masive de lichid (ca şi în pneumotoraxul sub presiune), aspectul hemitoracelui poate fi bombat, în aceste cazuri spaţiile intercostale fiind lărgite;
- un aspect opus – retracţia hemitoracelui cu diminuarea spaţiilor intercostale – poate fi întâlnit în epanşamentele pleurale care însoţesc o atelectazie, deoarece diminuarea de volum a plămânului este mai mare decât volumul de lichid acumulat.

Palparea:

- la copilul mare, palparea vibraţiilor vocale este utilă, deoarece odată cu acumularea lichidului pleural, transmisia acestor vibraţii este diminuată sau abolită;
- este un semn util pentru diferenţierea de sindroamele de condensare parenchimatoasă, care se însoţesc de matitate la percuţie şi uneori de abolirea murmurului vezicular.

Percuţia:

- submatitate, dar de obicei matitate lemnoasă;
- limita superioară a matităţii, determinată de volumul lichidului pleural, este utilă pentru alegerea locului de puncţie sau de toracenteză.

Ascultaţia:

- diminuarea sau abolirea lurmurului vezicular în zonele corespunzătoare epanşamentului pleural;
- uneori se poate auzi frecătura pleurală; ea apare în general când lichidul este în cantitate mică, fie la început (în faza de acumulare), fie când lichidul este pe cale de resorbţie, sau după o toracenteză evacuatorie;
- suflu pleuretic.

Investigarea imagistică în pleurezii

Deşi clinica este foarte evocatoare, pentru diagnosticul de revărsat pleural lichidian, diagnosticul trebuie confirmat prin una sau mai multe investigaţii imagistice, care permit o evaluare mai precisă a cantităţii de lichid, orientează puncţia pleurală şi permit diagnosticul diferenţial cu tumorile masive, atelectaziile complete, plăgile pleurale extinse etc.

Radiografia toracică

- radiografia toracică standard trebuie realizată în toate cazurile;
- este esenţial ca ea să fie realizată în ortostatism;
- este extrem de dificil de a pune diagnosticul de revărsat lichidian pleural pe o radiografie făcută în decubit cum este cazul copiilor gravi, în urgenţe, sau a celor internaţi în terapie intensivă;

- o radiografie de profil este indicată pentru confirmarea existenţei unor epanşamente lichidiene de volum redus şi eventual pentru localizarea altor leziuni prezente pe radiografia toracică posteroanterioară.

Aspecte radiologice:

- când lichidul este în cantitate mare, diagnosticul radiologic este uşor, pe radiografia standard evidenţiindu-se opacitatea bazală determinată de lichid, opacitate limitată superior de o linie cu concavitatea superior şi intern (linia Damoiseau);
- uneori se remarcă şi deplasarea mediastinului de partea opusă;
- prezenţa de epanşamente pleurale lichidiene în cantitate mică sau medie, este sugerată de:

- o ridicare a hemidiafragmului respectiv;

- vârful cupolei diafragmatice este situat mai lateral decât ar trebui (în treimea laterală a hemidiafragmului şi nu în centrul său);

- pe măsură ce cantitatea de lichid acumulată intrapleural creşte, apare o opacitate a sinusurilor costo-diafragmatice, iniţial vizibilă la nivelul sinusului costodiafragmatic posterior pe o radiografie de profil;

- existenţa unor sinusuri costodiafragmatice normale pe radiografia de profil exclude practic diagnosticul de epanşament pleural lichidian;

- în cazul existenţei de aderenţe între pleura parietală şi cea viscerală, apar epanşamente pleurale închistate de aspect pseudotumoral, simulând opacităţi rotunde.

Ecografia pleurală

- este utilă pentru precizarea exactă a caracterului lichidian al opacităţii detectate pe radiografia standard, precum şi a zonelor de contact cu peretele toracic unde se poate realiza puncţia;
- indicaţia sa este mai ales la pacienţii cu pleurezii în cantitate mică sau pleurezii închistate şi în epanşamentele lichidiene sub-pulmonare.

Tomografia computerizată

- nu trebuie utilizată de rutină;
- poate fi indicată uneori pentru diagnosticul bolii de bază, ea permiţând un bilanţ mai precis decât pe radiografia toracică a leziunilor parenchimatoase pulmonare (atelectazii, metastaze) şi mediastinale.

Examenul lichidului pleural

- puncţia pleurală este o etapă obligatorie în diagnosticul etiologic al epanşamentelor pleurale lichidiene;
- totuşi, realizarea unei puncţii pleurale nu este lipsită de riscuri şi anume complicaţii de tip pneumotorax, hemoragii intrapleurale sau infecţie secundară a lichidului pleural;
- de aceea, epanşamentele pleurale la pacienţii care au o cauză clară de transudat şi care nu au febră sau alte elemente clinice care să sugereze o complicaţie a pleureziei transudative, pot să nu fie puncţionate per primam, ci doar dacă nu se resoarbe prin tratamentul bolii de bază;
- în principiu, nu există contraindicaţii absolute în realizarea unei puncţii pleurale, dacă aceasta este necesară pentru diagnostic, dar trebuie făcute câteva precizări:

- când pacientul prezintă tulburări importante de coagulare sanguină sau importante leziuni ale pielii în zona respectivă (dermatite buloase sau infecţii cutanate cu posibilitate de însămânţare secundară a lichidului pleural), este bine ca necesitatea puncţiei pleurale să fie evaluată cu mare grijă;

- pacienţii cu insuficienţă renală severă (creatinemia > 6 mg%) au un risc crescut de sângerare;

- trombocitopeniile severe (sub 30 000/mm^3) constituie, pe cât posibil, o situaţie de evitare a puncţiei;

- riscul de pneumotorax creşte în pleureziile minime, la care grosimea epanşamentului pleural în zona puncţionată este de 1 cm sau mai mică.

Tehnica puncţiei pleurale la copii

- la sugar şi copilul mic: sedare moderată;
- în funcţie de starea generală a copilului se foloseşte poziţia şezândă, în pat sau pe scaun, cu ridicarea braţului de partea unde se execută puncţia, pentru lărgirea spaţiului intercostal;
- anestezie locală cu xilină 1%;
- locul pentru puncţie este reperat cu indexul stâng dezinfectat, în plină matitate, pe linia axilară posterioară, în spaţiul VI-VII intercostal, tangent cu marginea superioară a coastei respective, pentru a evitalezarea pachetului vasculo-nervos;
- puncţionarea se efectuează cu un ac-trocar ataşat la seringă sau cu un sistem ac-cateter;
- pe măsură ce acul avansează, penetrând structurile spaţiului intercostal, se va realiza presiune negativă în seringă prin retragerea pistonului;
- senzaţia de perforare a unui pergament pe care o simţim prin pătrunderea acului şi apariţia lichidului în seringă indică poziţia intrapleurală a vârfului acului;
- dacă lichidul pleural este în cantitate mare, pentru evacuare se va interpune între ac, respectiv cateter, şi seringă, un sistem de trei căi pentru a evita pătrunderea aerului în cavitatea pleurală în cursul evacuării;
- dacă este necesar, se repetă apoi radiografia în ortostatism pentru a evidenţia un eventual pneumotorax iatrogen.

Atenţie: pătrunderea aerului şi/sau sângelui (prin lezarea vaselor intercostale) modifică constantele biochimice ale lichidului pleural şi favorizează suprainfecţia.

Examenul macroscopic al lichidului pleural

Examinarea lichidului pleural extras este primul pas în orientarea diagnostică. Ea permite încadrarea în una din următoarele 4 categorii:

- lichid sero-citrin sau sero-hemoragic (semnificaţie similară);
- lichid purulent;
- hemoragie;
- lichid pleural lactescent (chilotorax sau pseudochilotorax).

Tabel III. Orientări etiologice în funcţie de examenul macroscopic al lichidului pleural

Aspect	sero-citrin sau sero-hemoragic	• tuberculoză • infecţie virală • infecţie bacteriană la debut sau decapitată • colagenoze • transudat
	purulent	• infecţie bacteriană • artrită juvenilă
	hemoragic*	• hemotorax • traumatisme • tumori • infecţii: tuberculoza (rar) • boli de colagen • fistulă pancreatico-pleurală
	lactescent	• pleurezie chiliformă

* Uneori diferenţierea între lichidele sero-hemoragice şi hemotorax poate fi dificilă. În general, lichidele sero-hemoragice au un hematocrit < 5%. Se consideră că este vorba de un hemotorax dacă hematocritul în lichidul pleural este de cel puţin 50% din valoarea sa în sânge sau cel puţin 20% în valoare absolută. Sângele extras în hemotorax coagulează, de obicei, spontan, spre deosebire de lichidele sero-hemoragice.

Investigaţia paraclinică a lichidului pleural

Examenul ***biochimic*** al lichidului pleural permite diferenţierea exudatului de transudat (tabel IV).

Tabel IV. Criterii de diferenţiere între transudat şi exudat
(Criteriile lui Light)

Parametru	Transudat	Exudat
Proteine totale	< 30 g/l	> 30 g/l
Raport proteine pleurale/ proteine serice	< 0,5	> 0,5
LDH pleural	< 200 u	> 200 u
Raportul LDH pleural/ LDH seric	< 0,6	> 0,6

✧ Densitatea lichidelor serocitrinic depinde, în principal, de conţinutul lor proteic. O valoare < 1016 corespunde în general unui transudat, deci cu un conţinut proteic sub 30 g/l. determinarea densităţii este însă puţin utilizată în practică, fiind mai puţin fiabilă decât dozarea proteinelor.

✧✧ Conţinutul de proteine trebuie determinat sistematic. Reacţia Rivalta folosită în trecut, este o reacţie calitativă care trebuie abandonată. Determinarea directă a proteinelor în lichidul pleural este disponibilă, în general, în orice laborator şi este uşor de făcut. Trebuie atenţie la copiii cu malnutriţie, ce au valori reduse ale proteinelor în ser; la aceştia, o indicaţie mai fiabilă o dă raportul proteine lichid pleural/ proteine serice care sub 0,5 este caracteristic transudatelor.

Efectuarea unei electroforeze a proteinelor pleurale este inutilă, cu excepţia cazurilor rare de epanşament pleural produs în cursul unui limfom cu celule B, în aceste cazuri putându-se identifica pe electroforeză pic-ul monoclonal.

Celularitatea lichidului pleural

La nivelul lichidului pleural putem întâlni celule figurate ale sângelui, mezotelii descuamate, precum şi celule neoplazice secundare invaziei pleurale directe (tabel V).

Tabel V. Orientări etiologice în funcţie de celularitatea lichidului pleural

Citologie	hematii < 100 000/mm^3 > 100 000/mm^3	• posibil traumatism, infecţie, pancreatită • posibil boli maligne, traumatism, infarct pulmonar • în hemotorax, hematocritul este cel puţin 20% sau mai mare de 50% din cel sanguin
	Neutrofile	• posibil pleurezie parapneumonică, infarct pulmonar, TBC în stadiu precoce, pancreatită
	Limfocite	• posibil tuberculoză, limfoame, alte boli maligne
	Eozinofile	• posibil pleurezii de cauză parazitară (chist hidatic, ascarizi), fungică, pleurezii medicamentoase sau limfoame

Investigaţii bacteriologice ale lichidului pleural

Examenul lichidului pleural trebuie completat de o analiză bacteriologică:

- frotiu Gram
- cultură pentru piogeni
- frotiu Ziehl Nielsen
- cultură pentru micobacterii

În unele cazuri sunt implicate bacterii anaerobe, care nu vor creşte pe mediile obişnuite, ci necesită medii de cultură speciale.

Examenul direct pentru bacili acido-alcoolo rezistenţi este rareori pozitiv (sub 10% din cazuri).

Alte examene ale lichidului pleural

pH-ul pleural:

- măsurarea pH-ului pleural este utilă în special în evaluarea pleureziilor parapneumonice, când dacă este < 7 indică că se va transforma într-o pleurezie purulentă.
- pH-ul este de asemenea scăzut în:

- hemotorax
- revărsatele pleurale maligne
- pleurezii tuberculoase
- revărsatele pleurale din artrita reumatoidă

- în caz de artrită reumatoidă, pH-ul pleural este sub 7,20 spre deosebire de lupusul eritematos sistemic unde este peste 7,35; deci pH-ul pleural poate fi un element orientativ în evaluarea unui epanşament pleural asociat uneia din cele două boli, atunci când aceasta nu este definitiv catalogată.

Glicopleuria:

- dozarea glucozei în lichidul pleural este utilă pentru diagnosticul pleureziei tuberculoase, a pleureziei asociate poliartritei reumatoide, a pleureziilor parapneumonice şi maligne în care glicopleuria este scăzută sub 0,60 g/l;
- în pleureziile parapneumonice, dacă glicopleuria este sub 0,40 g/l, indică un risc crescut de evoluţie spre empiem.

Adenozindezaminaza:

- valorile crescute peste 30 ui/l sunt foarte sugestive pentru pleurezia tuberculoasă.

Acidul hialuronic:

- valori crescute ale acidului hialuronic în lichidul pleural (peste 0,8-1 mg/ml) au fost găsite la pacienţii adulţi care prezentau un mezoteliom malign.

Amilazele:

- valori crescute sunt întâlnite în epanşamentele pleurale care însoţesc o pancreatită precum şi în cele din rupturile esofagiene şi din procese maligne.

Lipidele:

- în chilotorax, lipidele de obicei au valori între 1-4 g/dl, dar în chilotoraxul congenital la nou-născut pot fi < 1 g/dl.

Rogocitele:

- deşi rogocitele evidenţiate în lichidul sinovial al pacienţilor cu artrită cronică juvenilă se pot uneori evidenţia şi în lichidul pleural al acestor copii, examenul nu este de uz curent.

Celulele lupice:

- la pacienţii cu pleurezie în cadrul lupusului eritematos sistemic, uneori, celulele lupice sunt mai uşor puse în evidenţă în lichidul pleural decât în sângele periferic, dar este indicat doar când suspiciunea de lupus eritematos sistemic este mare.

Anticorpii antinucleari:

- prezenţa anticorpilor antinucleari în lichidele pleurale la pacienţii cu lupus eritematos sistemic a fost demonstrată în majoritatea cazurilor.

Complementul:

- valori reduse ale complementului în lichidul pleural sunt întâlnite atât în artrita reumatoidă cât şi în lupusul eritematos sistemic, atât pentru complementul total, cât şi pentru fracţiunile sale.

Markerii tumorali:

- diverşi markeri tumorali sunt prezenţi în lichidul pleural din cadrul unor malignităţi, dar pot fi găsiţi şi în pleureziile din alte boli, încât nu trebuie determinaţi de rutină.

Factorul reumatoid:

- este crescut la pacienţii cu artrită cronică juvenilă seropozitivi şi mai puţin crescut, uneori, la pacienţii cu pleurezii maligne sau parapneumonice.

Determinarea antigenelor bacteriene:

- este utilă pentru a stabili, mai rapid decât culturile bacteriene, etiologia pleureziilor paramneumonice.
- avantajul acestui examen este că el rămâne pozitiv, chiar după iniţierea antibioterapiei, dar încă nu este utilizat pe scară largă

Alte examene:

În cazuri mai rare, când etiologia epanşamentului pleural nu a putut fi stabilită cu certitudine de examenele menţionate anterior ale lichidului pleural, coroborate cu examenul clinico-anamnestic complet şi cu celelalte investigaţii paraclinice, se recomandă efectuarea unei ***biopsii pleurale*** fie „orb" cu acul, fie la vedere, prin toracoscopie, care este superioară.

În cazurile în care etiologia presupusă a epanşamentului pleural este o embolie pulmonară, este utilă realizarea unei ***scintigrafii de ventilaţie/ perfuzie*** pentru confirmarea sau pentru excluderea diagnosticului.

Tratamentul

A. Tratamentul specific al afecţiunilor cauzale în cazul transudatelor determinate de boli renale, cardiace, boli de sistem, malignităţi etc.

B. Evacuarea cavităţii pleurale (puncţie, drenaj pleural, toracenteză):

a) dacă revărsatul pleural este de tip transudat, nu este obligatorie evacuarea cavităţii pleurale (se poate aştepta resorbţia prin tratamentul bolii de bază);

b) în caz de lichid serocitrin se poate utiliza pentru evacuare puncţia pleurală, interpunând între trocar şi seringă un robinet cu 3 căi pentru prevenirea pneumotoraxului iatrogen;

c) dacă cantitatea de lichid în pleură este foarte mare, evacuarea se va efectua lent, câte 200-300 ml pe şedinţă, pentru că altfel este risc să crească şi mai mult presiunile pleurale, determinând un edem pulmonar „ex vacuo";

d) neameliorarea dispneei după evacuarea lichidului pleural impune căutarea şi a altei cauze (de obicei pulmonară).

Drenajul pleural

Indicaţii:

- revărsat pleural lichidian abundent ce colabează plămânul şi deplasează mediastinul;
- epanşament pleural lichidian asociat cu epanşament pleural gazos (pneumotorax) când este prezentă fistula bronhopulmonară;
- piotorax (focar septic, tendinţă de organizare cu reducerea complianţei pulmonare;
- hemotorax;
- pH-ul lichidului pleural < 7 şi glicopleuria < 0,40 g/l;
- revărsat serofibrinos recidivant după repetate toracenteze (se vor căuta şi alte cauze: abces subdiafragmatic, boli maligne intratoracice).

Poziţia tubului de dren:

- spaţiul II-V intercostal pe linia medio-axilară pentru revărsatul liber în cavitatea pleurală;
- spaţiul II-III intercostal pe linia axilară anterioară, dacă în cavitatea pleurală există şi aer (piopneumotorax);

Introducerea tubului de dren comportă următorii timpi:

- anestezie locală cu xilină 1%;
- introducerea tubului de dren în cavitatea pleurală: fie printr-o mică incizie a tegumentelor, muşchilor intercostali şi pleurei, fie prin perforarea acestor structuri cu ajutorul unui trocar pe lumenul căruia se va introduce drenul;
- introducerea tubului de dren pe o distanţă de 5-8 cm în sens posterior şi cranial;
- fixarea la perete.

Metode de drenaj:

- drenajul pasiv, realizat prin cuplarea tubului de dren la un recipient (borcan), care asigură atât sifonajul cât şi colectarea revărsatului pleural;
- drenajul activ, cu presiune negativă, indicat în următoarele cazuri:

- hemotorax;
- revărsat lichidian pleural abundent;
- asocierea epanşamentului pleural gazos (pneumotorax).

Verificarea eficienţei drenajului se face clinic şi radiologic.

C. În pleureziile parapneumonice şi empiem, antibioterapia trebuie instituită precoce, înainte de izolarea germenului şi rezultatul antibiogramei.

Efuziunile pleurale parapneumonice, în evoluţie, parcurg trei stadii:

- exudativ
- fibrinopurulent
- de organizare

Documentul de consens al „American College of Chest Physicians” (ACCP), propune o împărţire a pleureziilor parapneumonice, în patru clase de risc, care ghidează opţiunea terapeutică (tabel VI).

Tabel VI. Riscul de evoluţie nefavorabilă în pleureziile parapneumonice

Clasa de risc	Lichid pleural	Bacteriologic	Biochimic	Risc	Drenaj
I	minim liber (< 10 ml în decubit), nepuncţionabil	-	-	Foarte mic	Nu
II	mic – moderat (< ½ din hemitorace)	negativă la ex. Gram şi cultură	pH ≥ 7,20	Mic	Nu*
III	abundent (> ½ din hemitorace sau închistat, pleură îngroşată)	Pozitiv frotiu Gram sau cultură	pH < 7,20	Moderat	Da
IV	lichid purulent indiferent de cantitate	-	-	-	Da

* Pentru aceste epanşamente, puncţia trebuie repetată dacă starea clinică nu se ameliorează sau dimpotrivă, se agravează sub tratament.

Pacienţii care se încadrează în clasele de risc I şi II (pleurezii minime sau moderate ce ocupă < 50% din hemitorace cu culturi pleurale negative şi pH pleural > 7,20), evoluează de obicei favorabil numai sub antibioterapie, nefiind necesară instituirea unui drenaj pleural. La aceştia se poate însă pune uneori în discuţie efectuarea unei toracenteze terapeutice pentru eliminarea cât mai completă a lichidului pleural.

Pacienţii din clasa III de risc (> 50% din hemitorace, pleurezii închistate, pleură îngroşată, culturi pozitive şi pH < 7,20) ca şi pacienţii cu pleurezii purulente (clasa IV) necesită instituirea de urgenţă a unui drenaj pleural.

În pleureziile parapneumonice, inclusiv cele purulente, iniţial, alegerea antibioticelor se va face empiric în funcţie de vârsta şi de frecvenţa unor germeni, precum şi de sensibilitatea lor statistică în regiunea respectivă, ţinându-se cont că, în prezent, cel mai frecvent implicat este streptococul *pneumoniae*. Antibioticele vor fi eventual schimbate după obţinerea rezultatelor culturilor.

La copilul spitalizat cu pleurezie parapneumonică, antibioticele sunt iniţial administrate i.v. cât timp se menţine tubul de toracostomie şi până la ameliorarea evidentă a stării clinice, apoi vor fi continuate per os în următoarele săptămâni, pe durată variabilă de la caz la caz .

Se pare că administrarea locală intrapleurală a antibioticelor nu aduce nici un beneficiu suplimentar. În schimb, poate fi utilă instalarea intrapleurală de fibrinolitice care acţionează în sensul

dizolvării pereţilor fibroşi dintre pungile pleurale, facilitând astfel drenajul. Tratamentul se repetă zilnic timp de 3-5 zile, fie cu streptokinază, fie de preferat cu urokinază, eficacitatea lor fiind maximă când sunt administrate precoce, odată cu instituirea drenajului pleural. Trebuie însă grijă mare la efectele lor secundare (alergii, transmiterea unor infecţii virale). Actvatorul de plasminogen tisular recombinat pare a fi mai util, dar este încă în studiu.

D. În pleurezia tuberculoasă, evacuarea repetată şi completă a lichidului pleural nu eprezintă totdeauna o necesitate. Tratamentul pleureziei tuberculoase este tratamentul standard al oricărei tuberculoze pulmonare. Dacă la examenul sputei sau al lichidului de spălătură gastrică pacientul este BK negativ, criteriile din programul DORSAL OMS recomandă tratament doar cu trei tuberculostatice.Având însă în vedere incidenţa crescută a rezistenţei primare la izoniazidă (aproximativ 4%) este prudentă începerea terapiei cu patru tuberculostatice cel puţin până la obţinerea antibiogramei.

Asocierea corticoterapiei (prednison = 1 mg/kg/zi) ar favoriza resorbţia mai rapidă a lichidului şi diminuarea sechelelor pleurale tardive, dar ea nu t rebuie prelungită (în general, este suficientă pe o durată de 2-3 săptămâni).

Complicaţii şi prognostic

Complicaţiile în pleureziile parapneumonice corect tratate sunt rare.

Complicaţiile posibile includ:

- insuficienţa respiratorie acută cauzată de acumularea masivă de lichid;
- septicemia;
- fistula bronhopleurală;
- pneumotoraxul.

Prognostic:

- revărsatele pleurale din cursul infecţiilor virale şi cu mycoplasma se pot resorbi spontan;
- revărsatele pleurale tuberculoase se rezolvă complet, în majoritatea cazurilor, prin terapie corectă;
- prognosticul revărsatului pleural tip transudat este legat de cel al afecţiunilor cauzale;
- în empiem, în prezent mortalitatea este 6-12% la copilul sub 1 an. La celelalte vârste, prognosticul revărsatelor parapneumonice inclusiv al empiemului, de obicei este favorabil dacă sunt tratate corect.

VI.3.10. DUREREA TORACICĂ

C. IORDACHE, ŞTEFANA MARIA MOISA

Introducere

Durerea toracică reprezintă un simptom frecvent la copil, care impune deseori un consult medical de urgenţă. În patologia copilului nu trebuiesc extrapolate situaţiile

de la adult, la care asociaţia durere toracică – boli cardiovasculare severe, chiar cu potenţial evolutiv nefavorabil, având în vedere că la copil, etiologia cardiacă a durerii toracice este foarte rară.

Caracteristicile principale ale durerii toracice la copil

Durerea toracică la copil poate fi severă, debilitantă, cu unele complicaţii serioase asupra stilului de viaţă, creşterii şi statusului psihologic al pacientului. Există un paralelism slab între severitatea durerii toracice şi gravitatea cauzei. De aceea, o problemă frecventă este aceea de a distinge între durerea toracică de cauză cardiacă şi cea non-cardiacă.

Durerea toracică la copil cel mai adesea este acută, de foarte scurtă durată, uşor de localizat de pacient cu un singur deget şi asociată cu mişcările sau efortul fizic.

În general copilul are o stare bună.Adesea durerea poate fi reprodusă prin palparea fermă a zonei indicate de pacient.

Tratamentul simptomatic cu antiinflamatorii nesteroidiene este de obicei suficient.

Incidenţa diferitelor etiologii ale durerii toracice la copil

- idiopatică	12 – 85 %
- origine musculo- scheletică	15 – 31 %
- origine pulmonară	12 – 21 %
- cauze psihiatrice	5 – 17 %
- cauze gastrointestinale	4 – 7 %
- cauze cardiace	4 – 6 %
- altele	4 – 21 %

Episoadele benigne de durere toracică, de obicei durează mai puţin de 15 minute, chiar câteva secunde, dar în general sunt multiple în cursul unei zile; episoadele de tahiaritmie pot crea senzaţia de disconfort toracic sau scurtarea respiraţiei şi mulţi copii o descriu ca o durere toracică.

Cauze musculo-scheletice toracice

-costocondrite	9 – 22 %
-traumatism toracic	21 %
-efort fizic excesiv	21 %

-anomalii ale cuştii toracice sau coloanei vertebrale toracice
-sdr. Tietze
-zona zoster
-pleurodinie
-algii mamare
-osteomielită (rară)
-coasta VII cervicală

Cauze respiratorii:

-tuse severă sau persistentă (bronşită)
-reacţie pleurală
-pneumonie lobară
-astm indus de effort

-pneumotorax spontan sau de cauză precizabilă
-infarct pulmonar
-pneumomediastin
-hipertensiune arterială pulmonară- rar
-embolie pulmonară –rar
-corpi străini – rar
-malformaţie chistică adenomatoasă
-tumori – rar : adenocarcinom primitiv sau secundar
-tumori mediastinale: limfoame, timom, teratom.

Cauze cardio-vasculare:

-cardiomiopatii: hipertrofică obstructiva, dilatativă, restrictivă
-infarctul miocardic acut- rar
-disecţia de aorta
-efuziunea pericardică malignă
-pericardita
-stenoza aortică sau pulmonară severă
-coarctaţia de aortă
-Sdr. Eisenmenger
-Prolapsul valvular mitral: mecanismul de producere este neprecizat
-Anomalii de origine a coronarei stângi, drepte sau ambele din AP,
-Boala Kawasaki,
-HTA
-Spasm coronarian
-Fistule coronare
-Arterita Takayasu
-Abuz de cocaină (palpitaţii, spasm coronarian ⇒infarct miocardic)
-Disecţie de Ao şi anevrism de Ao →posibile în unele sindroame genetice: sdr.Marfan, sdr.Turner, sdr. Noonan
-sdr. postpericardectomie
-miocardite
-Endocardita
-Boala Kawasaki
-Disritmii cardiace asociind deseori şi palpitaţii : tahicardie paroxistică supraventriculară, extrasistole ventriculare numeroase sau tahicardie ventriculară, displazia aritmogenică a ventriculului drept
-Tumori cardiace (primitive sau secundare)

Cauze gastro-intestinale

-acalazie
-hernie hiatală cu reflux gastroesofagian
-spasm esofagian
-corpi străini esofagieni
-perforaţie esofagiană
-diverticul esofagian
-ruptura esofagiană (Sdr. Boerhaave)
-esofagita
-abces subdiafragmatic
-sdr. Mallory – Weiss
-boală ulceroasă peptică
-gastrită

-colecistită şi colică biliară
-litiază coledociană
-pancreatită
-Sdr. Fitz- Hugh- Curtis

Cauze psihogene

-tulburări de tip anxios
-hiperventilaţia
-depresie, atacuri de panică
-tulburări de somatizare
-mimare sau simulare(Sdr. Münchausen), a durerilor
-toracice observate la adulţii din familie

Cauze neurologice:

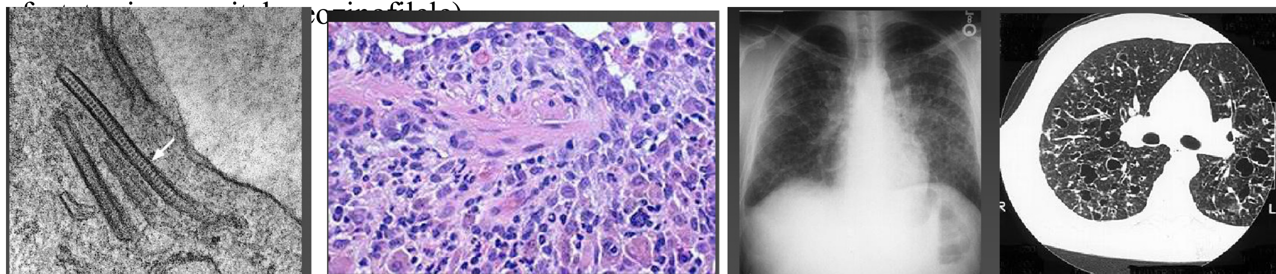
-sindrom radicular
-discopatie toracică
-sindrom de plex brahial
-disfuncţie autonomă reflexă
-neurofibromatoză
-miozita
-rabdomiosarcom
-mielită transversă

Cauze diverse

-herpes zoster
-pleurodinie
-diabet zaharat : boală coronariană precoce
-sicklemie : crize vaso- ocluzive
-compresie a măduvei spinării toracice sau compresie nervi
-sindroame de hipercoagulabilitate de etiologii variate
-embolism pulmonar sau infarct miocardic

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans

Histiocitoza X reprezintă o boală rară ce se caracterizează prin proliferare clonala şi acumularea unui tip special de leucocite (histiocite) în diverse ţesuturi şi organe din corp. Alături de ele proliferează şi celulele Langerhans, care capată abilitatea de a migra din piele în nodulii limfatici. Histiocitozele sunt definite prin proliferarea histiocitelor sau a macrofagelor, cum sunt numite, dar nu numai (sunt [illegible] eozinofilele).



Etiologia bolii este necunoscută.

Dintre simptomele bolii fac parte şi tusea neproductivă, dispneea, durerea toracică de tip pleuritic, astenia, scăderea ponderală, febra.

Funcţie pulmonară: rar sindrom restrictiv, foarte rar sindrom obstructiv.

Diagnosticul se stabileşte prin lavj bronho-alveolar, care demonstrează >5% celule Langerhans, sau prin biopsie pulmonară.

Complicaţii: pneumotorax spontan recurent, hipertensiune pulmonară, hemoptizie, diabet insipid (leziune hipotalamica).

Tratament: corticoizi, citostatice, tratamentul complicaţiilor (pleurodeza), transplant pulmonar.

Prognostic: supravieţuire mediană 12,4 ani.

Granulomatoza Wegener

Granulomatoza Wegener este o boală rară care de obicei începe cu inflamaţie granulomatoasă localizată la nivelul mucoasei tractului respirator superior sau inferior şi evoluează spre vasculită granulomatoasă necrozantă generalizată şi glomerulonefrită.

Etiologia este încă necunoscută. Debutul poate să fie insidios sau acut.

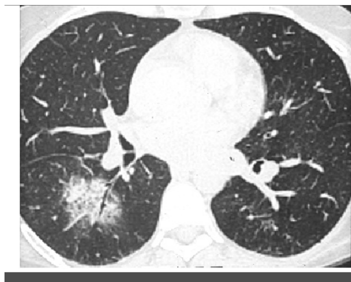
Manifestări clinice: rinoree persistentă, purulentă sau hemoragică, ulcere nazale sau orale,

durere sinusală, tuse, hemoptizie, dispnee, durere toracică, uneori semne de condensare pulmonară,febră, anorexie, scădere ponderală, stare generală alterată.

Paraclinic: se poate evidenţia: anemie severă, leucocitoză. De asemenea, VSH este crescută. La examenul urinar se evidenţiază proteinurie, hematurie, cilindri hematici. Nivelurile complementul seric pot fi normale sau crescute.

Testarea autoanticorpilor: ANA sunt absenţi. Sunt prezente titruri crescute ale anticorpilor neutrofil (c-ANCA) având ca antigen ţintă proteinaza 3 (specificitatea este 97%).

La pacienţii cu IgA-c-ANCA hemoragia pulmonară este mult mai probabilă.



Biopsia pulmonară conduce la diagnostic. Biopsiile pulmonară şi cutanată indică exsudat perivascular inflamator şi depunerea de fibrină în arterele mici, capilare, arteriole şi venule. Biopsia renală indică glomerulonefrită focală şi segmentală, uneori vasculită necrozantă. Studiile imunohistochimice ale biopsiei renale arată depozite întinse de fibrină în vasele sanguine şi glomeruli. Cu tehnica imunofluorescenţei se evidenţiază depozite de complement şi IgG.

Tratament: ciclofosfamidă, corticosteroizi, azatioprină, metotrexat.

Durerea toracică din afecţiunile esofgiene:

Durerea toracică retrosternală cu caracter de gheară, opresiune; iradiere în spate, gât, umeri ; nu iradiază lateral; persistă ca durere surdă ; cedează la alcaline; apare după efort şi în poziţie culcată; asociată cu alte simptome de RGE

▪diagnostic diferenţial: angină pectorală

Teste de provocare a durerii esofagiene

-testul Bernstein HCl N/10 (diagnosticul esofagitei)

-testul cu methacolină

-testul dilatării cu balonas

-teste izotopice pentru clearance-ul esofagian

Durerea toracică din achalazia cardiei:

Durerea toracică

-intensă la debut, diminuă paralel cu dilatarea esofagului

-persistentă după 2-3 ani de la debut⇒ achalazie "viguroasă"

-colică esofagiană: durere retrosternală iradiată spre gât şi braţe, intermitentă/continuă

-intensificată de deglutiţie

Spasmul esofagian difuz

Definiţie: tulburare de motilitate primară caracterizată prin contracţii spastice tertiare

neperistaltice spontane (repetitive, de lungă durată) sau declanşate de deglutiţie

Simptomatologie: disfagie în 1/3 medie, durere retrosternală (distensia esofagului) ce poate merge până lasincopă esofagiană.

Ex. radiologic: contractii etajate (aspect de tirbuson)

Proba cu metacholină: contracţii anarhice + absenţa relaxării cardiei

- musculatura esofagiană îngroşată (≥ 20 mm) + infiltrat eozinofilic
- plex mienteric şi fibre nervoase normale

Simptomul principal = durere toracică

Durerea este provocată de contractiile peristaltice de amplitudine crescută,

manometrie≥ 180 mmHg

Hipertonia SEI: presiune≥ 45 mmHg, durere şi disfagie

Spasmul esofagian localizat: durere, disfagie şi spasm localizat

Esofagita peptică şi refluxul gastroesofagian (RGE)

Definiţie: inflamaţia esofagului, consecutiv acţiunii secreţiilor refluate în esofag: suc gastric (HCl + pepsină), bilă (acizi biliari), enzime pancreatice

• refluxul: acid, alcalin,mixt (HCl + săruri biliare)
• cel mai agresiv: refluxul mixt
• la indivizii sănătoşi: contactul reflux – epiteliu mai puţin de2 ore nu dă esofagită

Simptomatologie:

- pirozis
- durere toracică
- regurgitare
- disfagie
- manifestări respiratorii
- uneori pot apare HDS exteriorizate prin hematemeză sau melenă

Diagnostic:

- Rx baritat
- pH-metrie standard, monitorizare pH
- ex. scintigrafic
- endoscopie + biopsie
- analiza conţinutului refluxului
- testul Bernstein (al perfuziei acide)

Pleurezia

Sindrom clinic, radiologic şi biologic determinat de acumularea de lichid în spaţiul pleural care se poate însoţi de disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv

Rezultă prin modificarea raportului între producere şi rezorbţie-drenaj:

-↑ presiunii hidrostatice sau ↓ presiunii oncotice: TRANSUDAT

-Leziunile inflamatorii capilare sau ↓ drenajului limfatic: EXSUDAT

Mecanismele de acumulare a lichidului în spaţiul pleural:

-↑ presiunii hidrostatice capilare = insuficienţă cardiacă

-↓ presiunii oncotice = hipoalbuminemie

-↓ presiunii în spatiul pleural = pneumotorax

-↑ permeabilităţii capilare = pneumonii, pleurezie septică, neoplazii

-↓ drenajului limfatic pleural = neoplazii

-Drenaj limfatic transdiafragmatic = ciroze, ascită de alte cauze

Etiologia revărsatelor pleurale:

-TRANSUDAT: insuficienţă cardiacă cronică, ciroză hepatică, **s**dr. Nefrotic**, s**dr. Demons Meigs**, d**enutriţia cronică severă**, d**ializa peritoneală

-EXSUDAT:infecţii: pneumoniile, boli virale**, t**uberculoză, embolia pulmonară**, n**eoplasmele bronhopulmonare**,** limfoame, meta pleuropulmonare, empiem pleural, abcesul pulmonar, ccoccidioidomicoza, abcese subdiafragmatice, pancreatită acută, insuficienţă renală în st uremic, bolile autoimune: LES şi PR, sdr. Dressler, sdr. Postpericardiotomie; cauze alergice (alergii la nitrofurantoin, metisergid, metotrexat, amiodaron, procarbazină, bleomicină, practolol, minoxidil, procainamidă, hidralazină); azbestoză; boli endocrine: mixedem

Simptome:

-Junghi toracic, tuse, dispnee: NESPECIFICE

-Pot lipsi în revărsatele mari sau la pacienţii critici

Semne:

-Pulmonare ABSENTE în revarsatele < 500 ml.

-Inspecţie: bombarea unui hemitorace sau a sp. IC

-Palpare: abolirea freamătului pectoral

-Percuţie: matitate bazală sau a unui hemitorace, curba Damoiseau

-Auscultaţie: reducerea sau abolirea murmurului vesicular, suflu pleuretic, egofonie, pectorilocvie afonă

Diagnostic de certitudine: toracocenteza diagnostică

	Transudat	**Exsudat**
Rivalta	- sau +/-	+ → +++
Proteine	< 3 g/dl	> 3 g/dl
Proteine pl/serice	< 0.5	> 0.5
LDH	< 200 UI/l	> 200 UI/l
LDH pl/seric	< 0.6	> 0.6
Glucoza	> 60 mg/dl	> 60 mg/dl
Leucocite	< 1000 /mmc	Funcţie de cauza

Examenul de laborator al lichidului pleural:

Macroscopic:

-Seros

-Serofibrinos, fibrinos

-Serohemoragic, hemoragic

-Purulent

-Chilos, chiliform

Biochimic:

-Reacţia Rivalta

-Proteine totale

-LDH

-Glucoza

-Cloruri

Examen bacteriologic:

-frotiuri Gram, Ziehl Nielsen,

-culturi aerobi, anaerobi, Loewenstein
Citologic:
-mezotelii,
-hematii,
-neutrofile,
-limfocite,
-celule neoplazice, Sternberg Reed
-celule lupice

Stabilirea diagnosticului etiologic prin toracocenteză:

Caracteristica lichidului	**Patologia cauzatoare**
Limfocite +++	Tuberculoză, limfoame, pleurezii virale
Hematii > 5000 / mmc	Traume, TEP, neoplazii, pancreatită acută
Neutrofile	Empiem, pleurezia metapneumonică
Celule neoplazice	Neo bronhopulmonar – formă periferică
FR, FAN, celule lupice	Boli ale tesutului conjunctiv (LES, PR)
Trigliceride > 110 mg/dl	Leziuni duct toracic (neo, traume)
Colesterol > 400-600 mg/dl	Revarsate cronice din TBC, PR
Amilaze > 200 µg/dl	Pancreatită acută, ruptură esofagiană, neo, sarcină ectopică ruptă
Glucoza < 60 mg/dl	Tuberculoză, PR

Tromboembolismul pulmonar

▶ **Embolia pulmonară** = ocluzia patului pulmonar arterial de obicei prin trombi (mai rar prin material non-trombotic)

Simptome în TEP: dispnee (80%), durere toracică pleuretică (52%) , durere toracică substernală (12%) , tuse (20%), sincopă (19%), hemoptizie (11%)

Semne clinice în TEP: tahipnee (70%), tahicardie (26%), semne TVP (15%) , cianoză (11%) , febră (7%)

Diagnostic TVP

-Metode imagistice: Doppler venos: **vene necompresibile**. Excluderea TVP nu permite excluderea TEP !

-Teste nonimagistice: D-dimeri (Elisa), gazometrie arterială, ECG

-Teste imagistice: radiografie pulmonară, ecografie cardiacă, CT cu substanţă de contrast, scintigrafie de ventilaţie şi perfuzie, angiografie pulmonară, RMN

Modificări ECG în TEP: tahicardie sinusală, fibrilaţie/flutter atrial, devierea bruscă la dreapta a axei QRS, BRD incomplet/complet, $S_1Q_3T_3$ (sd.Mc-Ginn-White),$S_1S_2S_3$ (rar)

Q în D_{III} şi aVF dar nu în D_{II}, hipovoltaj în derivaţiile membrelor, T negativ în V_1-V_3, DIII şi aVF (stadiu subacut), rotaţie orară în plan orizontal

Modificări radiologice în TEP: normal (24%), condensare sau leziune infiltrativă (17%), atelectazie (18%), ascensionarea unui hemidiafragm (20%), revărsat pleural (23%), oligohemie focală (s.Westermark), hiperemie în plămânul contralateral, dilatarea arterei pulmonare unilateră, cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar (19%), dilatarea VD

Semne ecocardiografice în TEP

-Transtoracic: dilatare şi hipokinezie de VD, mişcare paradoxală de SIV, regurgitare tricuspidiană, colaps inspirator al VCI absent, hipertensiune pulmonară (ecuaţia Bernoulli modificată)

▶ PAPS = ($4xV^2$)+presiunea estimată în AD

-Transesofagian: vizualizarea directă a trombului

CT cu substanţă de contrast: Sensibilitate crescută în TEP cu afectarea arterelor pulmonare proximale (clasic) dar cu rezoluţie actuală foarte bună şi pentru afectarea de vase mici High-resolution multidetector computed tomographic angiography (MDCTA) are specificitate şi sensibilitate comparabile cu angiografia de contrast clasică.Valoare în diagnosticul diferenţial

CT spiral

Tromb "în şa" la bifurcaţia trunchiului pulmonarei

Scintigrafie ventilaţie-perfuzie (V/Q scan): lipsa de suprapunere a defectelor de perfuzie cu cele de ventilaţie = certitudine; rezultate interpretate ca probabilitate înaltă,intermediară, mică de TEP; date dificil de interpretat la cei cu probabilitate intermediară

Angiografia pulmonară de contrast : standardul "de aur"; dezavantaj: invazivă

High-resolution multidetector computed tomographic angiography (MDCTA)

Angiografia prin rezonanţă magnetică: sensibilitate şi specificitate bune pentru afectare vase proximale; evaluarea funcţională şi structurală a VD

Obiectivele tratamentului în TEP: menţinerea parametrilor hemodinamici, menţinerea permeabilităţii circulatiei pulmonare, recanalizare trombi , tromboliză

Caracteristicile principalelor tipuri de durere toracică la copil:

Durerea de cauză respiratorie este de mai multe tipuri : junghi toracic, durere dată de inflamarea căilor respiratorii mari, durere produsă de distensia arterelor pulmonare. Mai există şi dureri legate de mediastin, de peretele toracic, durere la nivelul toracelui şi în vecinătatea sa (coloana vertebrală, regiune cervicală, regiune abdominală)

A. Junghiul toracic

- este o durere de cauză pleurală dar apare şi în suferinţa parenchimului pulmonar, prin interesarea pleurei.

- originea durerii este la nivelul terminaţiilor algogene din pleura parietală (pleura viscerală nu are sensibilitate).

- acest junghi apare prin inflamarea sau iritarea pleurei, în contextul unei dureri corelabile cu mişcările respiratorii.

- în ultimul stadiu al durerii se întâlneşte exudat inflamator ce conţine fibrină. Aceasta durere este localizată pe suprafeţe mici, este unilaterală, poate avea intensitate mare sau foarte mare, are debut acut sau supraacut. Junghiul are ca şi caracter important, agravarea odată cu mişcările respiratorii (bolnavii au tendinţa micşorării respiraţiei pe partea durerii). Tusea, sughiţul, mişcarea sau apăsarea agravează de asemenea durerea, fiind în corelaţie cu o hiperestezie.

Junghiul se asociază cu semne fizice şi alte manifestări clinice, care fac ca durerea să aibă valoare de indicare a tipului de durere pleurală. Exista 3 tipuri importante de junghiuri :

1. Junghiul din pneumonie

- este localizat pe suprafete mici, foarte frecvent submamelonar

- se instalează acut (între 10 minute şi 2 ore), are o intensitate mare şi o durată mai mica de 2-3 zile.

- se agravează odată cu mişcările respiratorii (bolnavii au tendinţa micşorarii respiraţiei pe partea durerii). Tusea, sughiţul, mişcarea sau apăsarea agravează de asemenea durerea, fiind în corelaţie cu o hiperestezie.

- se asociază cu semne clinice de sindrom de condensare pulmonară

- are o anumita poziţie : apare în timp, după febră sau frison, acest criteriu fiind foarte important pentru deosebirea de alte junghiuri toracice care apar mai devreme sau mai târziu în raport cu cele 2 manifestări.

2. Junghiul din pneumotorax

- are un debut deosebit de acut, cu intensitate maximă, resimţit pe suprafaţă mare, asociat cu dispnee, cianoză şi cu stare generală alterată

- la examenul fizic (percuţie) se observă prezenţa timpanismului (hipersonoritate)

- acest tip de junghi precede febra şi frisonul, ca poziţie în timp

3. Junghiul din pleureziile serofibrinoase (TBC pulmonar)

- se constituie treptat (în ore sau zile), are tendinţa de a dura şi se ameliorează când apare lichid în cavitatea pleurală.

- se agravează odată cu mişcările respiratorii (bolnavii au tendinţa micşorării respiraţiei pe partea durerii). Tusea, sughiţul, mişcarea sau apăsarea agravează deasemenea durerea, fiind în corelaţie cu o hiperestezie.

- la examenul fizic (percuţie) se constată o matitate lemnoasă, cu distribuţie în "S" după tipicul curbei lui Damoiseu

- poziţia junghiului în succesiunea manifestării bolii este târzie, el fiind precedat cu câteva săptămâni înainte de o stare subfebrilă, transpiraţie, scădere în greutate.

B. Durerea datorată inflamării mucoasei bronsice

În acest caz există 2 faze de evoluţie :

1. Faza de bronsită uscată, în care se manifestă o durere retrosternală (ca o arsură severă), şi care se agravează la respiraţie rapidă sau adancă şi la tuse, care la început este uscată. Această fază ţine câteva zile şi se ameliorează treptat.

2. Faza de bronşită cu tuse productivă.

C. Durere produsă de distensia arterei pulmonare pincipale

- este o durere toracică cu instalare acută, resimţită retrosternal, cu durată variabilă (ore), pusă pe seama distensiei pereţilor arterei pulmonare datorită hipertensiunii acute pulmonare.

- tromboza pe arterele mai mici dă o durere de tip junghi toracic.

D. Durerea mediastinală

- durerea mediastinală poate fi datorită conţinutului sau (componente cardio-vasculare, digestive şi respiratorii) sau datorită afectării globale a mediastinului (în emfizemul mediastinal sau în mediastinită)

- în emfizemul mediastinal există o durere toracică retrosternală extinsă, care este importantă atunci când se asociază cu emfizem subcutanat (observat prin deformarea cutanată a zonei respective şi prin senzaţie de "zăpadă proaspată" la apasare) şi cu un zgomot uscat, ritmat, de activitate a cordului (semnul lui Hamann)

- în mediastinită (frecvent întâlnită datorită rupturii de esofag sau perforarii traheei) există o durere retrosternală întinsă, intensă şi se observă o mărire radiologică a mediastinului.

E. Durerea peretelui toracic şi a diafragmului

1.Durerea de tip frenic

- poate fi dată de iritaţia inflamatorie a zonei centrale a diafragmului care este inervată de nervul frenic ce are originea la nivelul C3-C5. Durerea este resimţită pe marginea superioară a trapezului şi a regiunii cervicale laterale şi uneori în spaţiile intercostale laterale. Iritaţia poate fi însoţită de contracţia diafragmului producând sughiţul.

- poate exista şi o durere a zonei periferice a diafragmului care este inervată de nervii spinali. Durerea este resimtită în centură la baza toracelui şi are caractere generale ale nevralgiei intercostale.

2. Nevralgiile intercostale

- sunt distribuite pe unul sau mai multe spaţii intercostale şi au frecvent caracter de durere sub formă de arsură sau descărcare electrică.

- durerea este agravată de respiraţiile adânci, de tuse, strănut, schimbări mari de poziţie a toracelui. Durerea este agravată în punctele Walleix, care se găsesc la intersecţia principalelor linii verticale cu rebordul costal.

- această nevralgie se asociază cu hiperestezie cutanată

- nevralgia intercostală asociată cu apariţia în buchet a unor vezicule cu lichid este semn de Herpes zoster (recădere a unei infecţii virale cu Varicela zoster). Durerea poate să persiste luni şi ani de zile.

3. Dureri parietale legate de muşchi (miozite)

- poate avea unele aspecte mai particulare, ca în cazul pleurodimiei produsă de viroze (coxechi B), caracterizată prin durere violentă (datorită inflamării muşchilor intercostali) descrisa ca şi "Gheara Diavolului" sau "Boala insulei Bronholm".

4. Durerea legată de afectarea articulaţiei condro-sternale (Boala Tieze)

- durere ce interesează articulaţiile condro-costale 2,3,4, de obicei pe partea stângă.
- durerea nu este semnificativ accentuată de mişcările respiratorii ci de presiune.
- este asociată cu tumefacţia articulaţiei şi roseaţa tegumentului

5. Durerea din fibrozita (fibromialgie)

- durere musculară corelată cu o reacţie inflamatorie a ţesutului conjunctiv fibros. Interesează partea superioară a toracelui, anterior şi posterior.

6. Sindromul Pancoast - Tobias

- este o durere cu distributie în plexul brahial
- interesează partea superioară a toracelui şi membrul superior, corelate cu o afectare neoplazică a vârfului plămânului şi domului pleural superior.

Alte cauze de durere toracică la copil

- Sicklemie,
- Ingestie de simpaticomimetice, metamfetamină, abuz de decongestionante nazale
- Cauze psihogene. Pentru acceptarea originii psihogene sunt necesare :posibilitatea evidenţierii unor factori stresanţi (şcolarizare mediocră : prezenţa durerilor la şcoală şi absenţa acestora în condiţiile relaxării psihice, familie dezorganizată, etc.) care să preceadă debutul durerii.

Adeseori pacienţii pot fi diagnosticaţi cu stări depresiveîn cazul unei bulimii nervoase poate apare esofagită sau reflux gastroesofagian şi durere toracică

Semne de alarma asociate durerii toracice la copil:

-cianoză
-detresă respiratorie (cianoză, tiraj, hiperventilaţie marcată)
-ascultaţie pulmonară anormală
-zgomote cardiace anormale ± sufluri
-anomalii ale semnelor vitale (în principal FCd şi frecvenţa respiratorie)
-tegumente : semne de traumatism
-semne de şoc⇒ scăderea perfuziei periferice:
- timp de recolorare capilară > 3 secunde
- extremităţi cianotice sau palide

Semne de alarmă pentru cauze potenţial ameninţătoare de viaţă

1. cardiace:
-boli cardiace congenitale sau dobândite
-aritmii
-sdr. de strivire la nivel toracic ± iradiere în braţul drept sau gât
-durere toracică indusă de exerciţiu
-tahicardie persistentă
-HTA persistentă
-Hipotensiune arterială
-Zgomot de galop
-Sincopă
2. pulmonare:
-hemoptizie

-dispnee
-raluri pulmonare
-cianoză
3.gastrointestinale:
-hematemeză
-hematochezie
-melenă
4.boli psihiatrice ameninţătoare de viaţă:
-psihoze
-idei de suicid
În asemenea situaţii se impune o evaluare promptă ± tratament în funcţie de cauză.
Teste paraclinice necesare diagnosticului unor cauze particulare de durere toracică
1. Cardiac:
-EKG
-Rx. Cardiotoracică
-Ecocardiografie
-Test Holter
-Test de efort– este necesar în cazul asocierii simptomelor cu efortul fizic.

Prin monitorizare EKG continuă se poate surprinde apariţia de modificări EKG în cursul unui test de efort a cărui intensitate este crescută progresiv : pot fi diagnosticate disritmii în cazuri în care, EKG de repaus este normală.

-Test de stres la dobutamină
-Scintigrafie cu thallium
-Concentraţia serică a fracţiunii MB a fosfocreatinkinazei
-Valorile troponinei T serice
-Profil lipidic
-Pericardiocenteză
-Biopsie endomiocardică
-Cateterism cardiac ± coronarografie selectivă
2. Pulmonar:
-Radiografie toracică
-Computer tomografie toracică
-Rezonanţă magnetică toracică
-Bronhoscopie
-Test transpiraţie
-Ventilaţie / perfuzie scan
-Probe funcţionale respiratorii
3.Gastrointestinal:
-pH gastric
-Rx. Gastroduodenală cu substanţă de contrast
-Manometrie esofagiană
-Endoscopie digestivă superioară
-Ecografie abdominală
-Teste funcţionale hepatice
-Valori serice ale lipazei şi amilazei
-Nivelul seric al gastrinei
-Hemoragii oculte
4.Musculoscheletic:
-Radiografie schelet

-CT. scan coloană vertebrală
-Scintigrafie osoasă
-Valorile fracţiunii MM a creatinkinazei
5.Diverse (în funcţie de situaţiile clinice particulare):
-examene toxicologice (urinare şi sanghine)
-Hb glicozilată
-Coagulograma
-Mamografie, ecografie mamară ± biopsie
-Teste funcţionale tiroidiene
-Reactanţii de fază acută
-Serologie pentru infecţii virale sau bacteriene
-Electroforeza Hb

Diagnostic diferenţial al etiologiei durerii toracice la copil

1.Semne minime asociate → durere la nivelul peretelui toracic (la presiune)

➲ Prezente:- Costocondrită
- Durere musculoscheletică
- Mastalgie
- Pleurodinie
- Herpes zoster

➲Absente:- Psihogene
- Astm
- Hiperventilaţie
- Abuz droguri (cocaină, simpaticomimetice)
- Afecţiuni esofagiene
- Prolaps valvular mitral
- Idiopatice

2.Sufluri cardiace: - Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
- St. Ao severă
- St. P severă
- Afectare coronariană
- Prolaps valvular mitral

3.Febră, aspect de copil bolnav sau detresă respiratorie → radiografie toracică:
- modificată:- Pneumonie, pericardită, miocardită
- sdr. postpericardectomie (EKG, Ecocardiografie)
- Sicklemie
- Astm
- Reacţie pleurală
- Anevrism disecant de Ao
- Corpi străini
- normală: - Embolie pulmonară (la nevoie scintigrafie pulmonară sau CT spiralat)
- Hipertensiune arterială pulmonară
- Sicklemie

4.Anamneză de efort fizic intens sau traumatism →
Radiografie toracică
➲ Modificată – Fracturi
➲ Normală – Durere musculoscheletică

5. Patologie coloană vertebrală
- Sdr. de alunecare costală (Slippind rib syndrome)
- Idiopatică

6. Palpitaţii-anamnestic → semne sugestive pentru anemie sau afectare tiroidiană

Prezente : - Hemogramă → Date patologice → Anemie

- Dozări hormonale: - patologice → Hipertiroidism

- valori normale- EKG, ecocardiografie

Absente → EKG, Ecocardiografie, Clinic → Anormal → MCC, Aritmii

EKG, Ecocardiografie, Clinic → date normale → raport cu efortul fizic

A. Da: test de efort

B. Absent: Test Holter

Test de efort → Anormal → Disritmie

→ Normal → Bradicardie

Extrasistolie

Medicamente

Hiperventilaţie

Anemie

Hipertiroidism

Anxietate

Test Holter (24 ore) → Anormal → Disritmii

→ Normal → Medicamente

→ Hiperventilaţie

→ Anxietate

Tratamentul durerii toracice la copil

Trebuie să adreseze cauzei evidenţiate:

- costocondrita:
    - liniştirea bolnavului
    - la nevoie, atunci când este intensă: acetaminofen sau antiinflamatorii nesteroidiene
- cauzele musculoscheletice sau alte cauze care nu sunt organice:
- repaus
- acetaminofen sau antiinflamatorii nesteroidiene

- afecţiuni cardiace - tratamentul medical ± chirurgical: echilibrare acido-bazică şi hidro-electrolitică, administrare de oxigen, perfuzii cu substanţe vasoactive, transplant cardiac sau intervenţii chirurgicale paliative: rezecarea unui segment din muşchiul ventricular hipertrofiat, repararea valvei mitrale, mecanisme implantabile de suport cardiac, terapia de resincronizare cardiacă, miomectomie ventriculară stângă, implantare de pacemaker, ablaţie septală pe cateter, implantare de cardiovertere-defibrilatoare, administrare de diuretice pentru a reduce congestia venoasă pulmonară, anticoagulante dacă există risc emboligen; administrare intrapericardică de cisplatin în cazul metastazelor maligne, tratamentul neoplaziei subiacente, pericardotomie, pericardiectomia, agenţi anti-ischemici, agenţi antiplachetari, terapia antitrombotică, terapia fibrinolitică, revascularizaţia coronară. În cazul prolapsului valvular mitral: dacă nu sunt şi alte manifestări clinice deosebite, durerea toracică nu necesită tratament sau cel mult tratament simptomatic antialgic.

-tratamentul medical ± chirurgical al afecţiunilor pulmonare: pneumonie, pleurezie, pneumotorax

Atitudinea practică în faţa durerii toracice la copil

Stabilirea diagnosticului etiologic al durerii toracice la copil este condiţia obligatorie a precizării prognosticului şi evoluţiei acesteia cât şi al unei terapii eficace.

Este necesară liniştirea familiei şi a pacientului, la copil durerea toracică fiind în general benignă şi autolimitată, cauzele cardiace fiind rareori implicate, spre deosebire de adult.

În stabilirea diagnosticului etiologic şi deci a atitudinii terapeutice, un loc de prim ordin revine anamnezei şi examenului clinic obiectiv, singurele care pot decide necesitatea şi urgenşa unor explorări

paraclinice (chiar invazive) suplimentate.Deseori explorările suplimentare nejustificate în afara faptului că sunt costisitoare pot realiza un stres suplimentar pentru pacient şi chiar să îi agraveze suferinţa

O prudenţă deosebită trebuie acordată etiologiei de natură psihiatrică, diagnosticul acesteia fiind unul prin excludere

Dacă totuşi pacientul are o durere toracică intensă şi prelungită sau este asociată cu tulburări respiratorii, febră,transpiraţii, stare de rău, o frecvenţă cardiacă peste 200 / minut, este necesar nu numai consultul medicului de familie ci şi al medicului specialist pediatru şi după caz şi a cardiologului pediatru cu derularea întregului protocol de investigaţie al durerii toracice.

BIBLIOGRAFIE

1. [Guideline] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. Sep 2000;36(3):970-1062.
2. [Guideline] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. Sep 5 2000;102(10):1193-209.
3. Epstein NE, Epstein JA, Rosenthal AD. Thoracic disc disease. In: Dee R, ed. *Principles of Orthopedic Practice*. Vol 2. New York , NY: McGraw-Hill, Inc; 1989:991-7.
4. Mirkovic S, Cybulski GR. Thoracic disc herniations. In: Garfin SR, Vaccaro AR, eds. *Orthopaedic Knowledge Update V*. Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1996.
5. Awwad EE, Martin DS, Smith KR Jr, Baker BK. Asymptomatic versus symptomatic herniated thoracic discs: their frequency and characteristics as detected by computed tomography after myelography. *Neurosurgery*. Feb 1991;28(2):180-6.
6. Wood KB, Garvey TA, Gundry C, Heithoff KB. Magnetic resonance imaging of the thoracic spine. Evaluation of asymptomatic individuals. *J Bone Joint Surg Am*. Nov 1995;77(11):1631-8.
7. Schellhas KP, Pollei SR, Dorwart RH. Thoracic discography. A safe and reliable technique. *Spine*. Sep 15 1994;19(18):2103-9.
8. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion în patients with congestive heart failure. *Circulation*. Oct 1991;84(4):1581-8.
9. Ly HQ; Greiss I; Talakic M; Guerra PG; Macle L; Thibault B; Dubuc M; Roy D, Clinical Electrophysiology Service, Department of Medicine, Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol. 2005; 21(5):441-8 (ISSN: 0828-282X)*.
10. Colombo MG, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical utility of genetic tests for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Cardiovasc Ultrasound*. Dec 19 2008;6:62.
11. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*. Mar 1 2008;77(4):659-66.
12. Soor GS, Luk A, Ahn E, Abraham JR, Woo A, Ralph-Edwards A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: current understanding and treatment objectives. *J Clin Pathol*. Mar 2009;62(3):226-35
13. McGinnis MK, Foege WH. Actual causes of death în the United States. JAMA 1993;270:2207–12.14. Owens GM. Chest Pain. Prim Care 1986;13:55–61.
14. Horne R, James D, Petrie K, et al. Patients' interpretation of symptoms as a cause of delay în reaching hospital during acute myocardial infarction. Heart 2000;83:388–93.
15. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
16. Schlant RC, Alexander RW, O'Rouke RA, et al, editors. Hurst's the heart. 8th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1994.

17. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: An update on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311:1144–7.
18. Culic V, Miric D, Eterovic D. Correlation between symptomatology and site of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001;77:163–8.
19. Koschyk D, Münzel T, Brockhoff C, Meinertz T. Clinical picture. Prinzmetal angina. Lancet 2000;356:1434–6.
20. www.scribd.com
21. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001;345:351–8.
22. Bernard Karnath, Mark D. Holden, Nasir Hussain. Chest pain. Differentiating cardiac from noncardiac causes. Hospital physician 2004;24-27

VI.3.11. ASPIRAŢIA DE CORPI STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII

N. NISTOR

Pătrunderea corpilor străini în căile aeriene reprezintă o urgenţă majoră, chiar şi în cazurile asimptomatice, care pot însă deveni în orice moment de o gravitate deosebită prin mobilizarea corpului străin în urma chinte de tuse sau prin schimbarea poziţiei.

Acest accident este mult mai frecvent la copil faţă de adult.

Prin dramatismul simptomatologiei, în special în formele important obstruante, îmbracă o gravitate cu totul deosebită şi este necesar de a fi depistaţi şi extraşi cât mai urgent posibil.

Etiopatogenie

Factori favorizanţi:

- vârsta 6 luni – 4 ani, cu un vârf de frecvenţă între 18 luni – 2 ani, perioadă ce corespunde unei maxime activităţi exploratorii „mână-gură”, mai ales la băieţi ;
- alimente neadecvate ca mărime şi consistenţă pentru vârsta copiilor;
- vorbitul, râsul, jocul în timpul alimentaţiei;
- alimentaţia în decubit dorsal;
- prezenţa la îndemâna copilului a unor corpi străini (pe care acesta îi introduce în gură din joacă) şi lipsa de supraveghere şi de vigilenţă din partea adulţilor;
- introducerea corpilor străini în gura copilului (chiar la sugarul foarte mic) de către o altă persoană, în general copii, şi care ulterior sunt aspiraţi în căile respiratorii;
- împingerea corpului străin de către o persoană neexperimentată care încearcă să-l extragă din fosele nazale, iar copilul, zbătându-se, îl aspiră imediat ce acesta a căzut în cavum.

Corpii străini se pot opri în toate etapele arborelui respirator. Pe o statistică cuprinzând 1516 cazuri, R W Powell găseşte următoarele localizări: laringe (2,1%), trahee (9,3%), bronşia dreaptă (57,4%), bronşia stângă (28,9%), lobar (0,3%), ***carine*** (0,3%), localizări multiple (1,7%).

Clasificarea corpilor străini:

- după origine:
  - exogeni (majoritatea cazurilor)
  - endogeni
- după structură:
  - corpi străini ***organici*** (grăunţe, boabe de fasole, fragmente vegetale etc.), de obicei invizibili radiologic şi care determină accidente infecţioase precoce, fiind greu de extras deoarece se fărâmiţează în momentul extracţiei;
  - corpi străini ***mecanici*** (pietricele, ace cu gămălie, cuie, agrafe, mărgele etc.), puţin septici, puţin obstruanţi, mai bine toleraţi, deşi unii dintre ei lezează mucoasa şi pun probleme de extracţie foarte delicate.

Pătrunderea în conductul laringotraheobronşic a unor corpi străini ţinuţi în gură se face de obicei în cursul unei inspiraţii profunde, produsă prin surprindere, înainte ca reflexul de apărare a laringelui să poată acţiona.

După aspiraţia în căile aeriene, corpii străini se pot comporta în 4 moduri diferite:

a) dacă corpul străin a fost neted şi mic, nu se fixează în mucoasă, el putând fi expulzat spontan prin efortul de tuse şi totul reintră în normal, uneori chiar fără ca anturajul să fi sesizat incidentul;

b) dacă corpul străin a fost voluminos, poate obstrua complet ductul aerian unic (laringele sau traheea) şi se poate produce moarte subită prin asfixie;

c) uneori pot fi toleraţi perfect, fără complicaţii, mult timp, chiar ani de zile (posibilitate rară);

d) pot determina complicaţii infecţioase mai mult sau mai puţin grave (în special corpii străini vegetali care sunt susceptibili de a se umfla prin hidratare).

Când corpul străin s-a oprit la un anumit nivel, el determină o simptomatologie variabilă în funcţie de sediul inclavării lui: laringe, trahee sau bronşie.

Simptomatologia de debut

Debutul este brutal, în plină sănătate, prin fenomene de asfixie acută, încadrate în clasicul ***sindrom de penetraţie***:

- tuse chintoasă, spasmodică
- tiraj
- cianoză
- anxietate
- stridor

Orientarea diagnostică este uşurată de o anamneză evocatoare privitoare la condiţiile în care s-a produs accidentul. În lipsa acesteia, apariţia unei dispnei de acest tip, fără febră sau sindrom infecţios, cu debut brutal şi diurn trebuie să ridice suspiciunea de corp străin.

Corpii străini laringieni

La nivelul laringelui se opresc corpii străini voluminoşi sau cu rugozităţi care se fixează în vestibulul laringian, în spaţiul glotic sau în regiunea subglotică.

După mecanismul prin care corpii străini rămân în laringe există:

a) corpi străini care se înfig în mucoasă; sunt deci ascuţiţi (ace, oase de peşte);

b) corpi străini care se fixează (se inclavează) datorită faptului că au formă neregulată (seminţe de dovleac, de floarea soarelui, boabe de fasole), localizaţi în

spaţiul glotic sau subglotic;

c) corpi străini care se agaţă (mici cârlige, copci, capete metalice de undiţă), localizaţi la nivelul corzilor vocale.

Simptomatologia corpilor străini laringieni

Cu excepţia unor cazuri extreme (apnee şi moarte subită sau dimpotrivă, latenţă totală), simptomatologia este variabilă în funcţie de volumul corpului străin, forma lui şi locul exact unde s-a fixat.

Sindromul de penetraţie descris anterior se calmează, uneori doar în câteva minute, dar după un timp variabil, apare sindromul „de sejour", caracterizat fie printr-o simptomatologie permanentă, dar moderată (dispnee laringiană, tuse chintoasă şi răguşeală), fie printr-o semiologie intermitentă (accese de dispnee cu repetiţie, ce evocă o laringită striduloasă).

În obstacol total, complet:

- cianoză intensă;
- stare de şoc;
- afonie;
- imposibilitatea tusei;
- riscul mortal imediat impune extracţia corpului străin dacă acesta este vizibil sau efectuarea manevrei Heimlich.
- În obstrucţia parţială:
- tuse chintoasă, spasmodică;
- disfonie (dacă corpul străin acoperă spaţiul glotic, împiedicând corzile vocale să se apropie între ele);
- stridor inspirator;
- tiraj suprasternal şi supraclavicular;

- uneori durere, dacă este vorba de un corp străin ascuţit înfipt în peretele laringelui care pătrunde mai adânc cu fiecare mişcare de fonaţie sau deglutiţie.

Deosebit de important pentru diagnostic este debutul brusc prin bradipnee inspiratorie, fără febră şi fără rinoree, survenit în cursul zilei.

Evoluţie

Evoluţia corpilor străini laringieni variază cu:

- precocitatea diagnosticului şi tratamentului
- natura şi sediul corpului străin

Există următoarele posibilităţi evolutive:

a) când sunt voluminoşi, pot obstrua complet laringele şi pot determina moarte subită;

b) când sunt depistaţi şi extraşi precoce, în primele minute sau ore după accident, chiar dacă din cauza rugozităţilor pe care le prezintă au produs unele leziuni ale mucoasei, tratamentul cu antibiotice şi cortizon precum şi o bună igienă nazofaringiană duc la o vindecare completă a mucoasei laringiene;

c) dacă însă diagnosticul a fost tardiv şi implicit şi tratamentul endoscopic, corpul străin se poate complica cu pericondrită şi ulterior cu stenoză cicatriceală a laringelui;

d) rar, un corp străin tăios, persistent, poate să producă (prin efracţia unui vas sau a conductului aerian) hemoptizii sau emfizem perilaringian, fenomene care agravează şi prelungesc evoluţia;

e) foarte rar, există şi cazuri de corpi străini rămaşi mult timp în laringe, care fiind ascunşi într-un ventricul sau subglotic, produc simptome laringiene cronice, care de obicei sunt puse pe seama altor laringopatii (stridor laringian congenital, papilomatoză laringiană etc.).

Corpii străini traheali

La nivelul traheei, corpii străini sunt mobili, flotanţi. De aceea, ***simptomatologia este intermitentă***:

- dispneea şi tusea iniţială evoluează ulterior sub forma unor crize paroxistice, care se produc în momentul deplasării corpului străin în sus, către spaţiul subglotic sau în jos, către pintenul traheal, la cea mai mică schimbare de poziţie a copilului (fig.1);

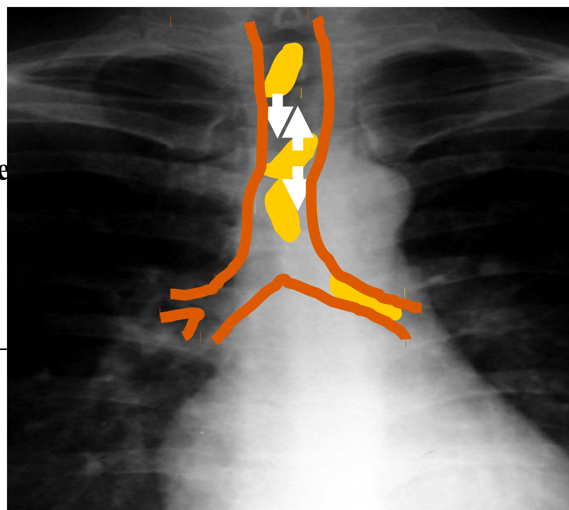


Fig. 1. Sche ... **ăin traheal**

- cianoză;
- răguşeală;

▪ wheezing-ul şi zgomotul audibil („fâlfâit de drapel" sau de „du-te vino") sau palpabil la nivel laringian, în momentul impactului corpului străin la nivel subglotic, în timpul expirului (atestă mobilitatea corpului străin);

▪ dispneea capătă uneori caracter mixt (inspiratorie şi expiratorie);

▪ în intervalele dintre crizele paroxistice, corpul străin poate fi bine tolerat, copilul prezentând doar o uşoară durere retrosternală;

▪ fixarea corpului străin la bifurcarea traheei (cu efect reflex inhibitor vagal) poate antrena decesul brusc.

Evoluţia corpilor străini traheali neextraşi:

• pot fi proiectaţi în spaţiul glotic şi apoi eliminaţi prin tuse;

• mai frecvent însă, migrează în bronşii, determinând tabloul clinic caracteristic acestei localizări.

Corpii străini bronşici

Trecuţi de pintenul traheal, majoritatea corpilor străini pătrund în bronşia dreaptă (care este mai largă şi a cărei direcţie continuă cu un unghi foarte mic direcţia traheei) şi în cazuri mai rare în bronşia stângă.

Odată pătrunşi în bronhie:

• corpii străini mici şi cu suprafaţa netedă pot rămâne mobili, permiţând curentului respirator să-i poarte continuu de jos în sus, putându-li-se schimba poziţia cu fiecare respiraţie; astfel puşi în evidenţă într-o anumită poziţie la examenul radiologic, ei pot fi găsiţi în cu totul altă poziţie în momentul endoscopiei;

• cel mai frecvent însă se inclavează în una din bronşii (de obicei cea dreaptă). Această inclavare este favorizată de:

- dimensiunile şi forma asemănătoare lumenului bronşiei respective;
- forma ascuţită (ace, pioneze, cuie);
- reacţia inflamatorie edematoasă a mucoasei bronşice.

Inclavarea unui corp străin în bronşie provoacă adesea apariţia secundară a unor fenomene inflamatorii, a căror aspect şi importanţă depind de natura corpului străin:

• boabele de fasole sau alt corp străin putrescibil, datorită hidratării, se descompun, eliminând uleiuri volatile toxice care irită mucoasa şi se suprainfectează, determinând complicaţii bronhopulmonare (abces pulmonar, bronşiectazii etc.).

• corpii străini metalici, cu evoluţie mai puţin zgomotoasă, pot totuşi determina, prin iritaţie continuă, apariţia unui proces de granulaţie soldat ulterior cu o stenoză bronşică.

Manifestări clinice

○ debut brutal (ca şi în localizările superioare) cu ***sindrom de penetraţie***: acces brusc de tuse, urmat de sufocare şi cianoză, îmbrăcând un aspect dramatic, de o durată variabilă, care în cazurile de gravitate medie nu depăşeşte 20-30 minute. De multe ori acest acces poate trece neobservat sau nu i se acordă atenţia cuvenită. Treptat, totul reintră aparent în normal, pentru ca în momentul în care copilul se agită sau plânge, tusea şi dispneea să reapară.

○ în ***perioada de stare***, simptomatologia corpilor străini bronşici inclavaţi variază cu dimensiunile lor şi locul de inclavare:

- corpii străini care obstruează total una din bronşiile principale sau secundare, vor fi urmaţi de ***atelectazia*** întregului teritoriu pulmonar corespunzător, manifestată prin:

• submatitate;

• abolirea murmurului vezicular în teritoriul respectiv;

• iar când există un edem important al plămânului atelectaziat, se pot asculta raluri bronşice, mai rar suflu tubar;

• alţi corpi străini acţionează ca o supapă, permiţând tragerea aerului în bronşie numai în inspir, urmat de apariţia unui emfizem, care se evidenţiază prin hipersonoritate la percuţie.

Caracterul ***unilateral*** al simptomatologiei este un element evocator pentru diagnostic.

În alte cazuri, când stadiul iniţial nu a fost remarcat, a fost minimalizat de părinţi sau a cedat rapid, corpul străin poate genera o serie de manifestări clinice particulare:

• pneumonie lobară sau segmentară, cel mai des trenantă sau recidivantă, hemoptizii chiar după luni sau ani de la aspiratie

• sindrom „asmatiform”, chiar cu wheezing bilateral, cu evoluţie cronică, fiind etichetat drept astm bronşic;

• obstrucţia ambelor bronşii principale: dispnee severă şi asfixie;dacă prezenţei corpului străin, în una din bronşii i se adaugă un proces inflamator-secundar înclavării corpului străin sau preexistent – tabloul clinic va fi foarte grav, fenomenele septice suprapunându-se celor mecanice, în acest caz la tusea şi dispneea care se accentuează, adăugându-se şi febre.

Evoluţia corpilor străini intrabronşici

Evoluţia poate fi benignă sau gravă în funcţie de:

• volumul şi natura lor;

• leziunile pe care le-au produs;

• rapiditatea şi îndemânarea cu care au fost extraşi.

Posibilităţile evolutive mai frecvente sunt:

• corpii străini metalici sau minerali cu suprafaţa netedă (bile, mărgele etc.) şi de volum redus, nu vor leza mucoasa, nu se vor suprainfecta şi vor fi bine toleraţi;

• corpii străini tăioşi (fragmente de sticlă, ace de siguranţă etc.) pot produce plăgi penetrante urmate de hemoptizii mai mult sau mai puţin grave, iar cei subţiri şi ascuţiţi (ace de cusut sau cu gămălie) pot migra în diverse organe intratoracice (cavitatea pleurală, pericardică) sau chiar la distanţă;

• corpii străini vegetali, în special bobul de fasole, se hidratează, îşi măresc volumul şi pot obstrua complet chiar o bronşie principală, putând duce la atelectazia întregului plămân. Când după hidratare urmează descompunerea bobului, cu eliminarea de uleiuri volatile toxice şi cu producerea unei bronhoalveolite supraacute, apar fenomene toxice şi asfixice, putând duce la decesul copilului;

• aspirarea miezului de nucă sau a porumbului fiert, de asemenea poate da complicaţii grave, deoarece formează un obstacol la nivelul bronşiei în care s-a oprit, cu stagnarea secreţiilor deasupra acestui nivel;

• existenţa unei supuraţii anterioare aspirării corpului străin este agravată;

• corpii străini ignoraţi (de obicei puţin voluminoşi şi puţin septici) la care episodul acut a fost trecut cu vederea de către părinţi mai puţin grijulii sau insuficient educaţi, pot sta ascunşi luni sau chiar ani de zile în cutele mucoasei, acoperindu-se de săruri calcare şi transformându-se în ***bronhioliţi***, a căror prezenţă nu se va manifesta decât prin simptomele obişnuite a unei afecţiuni bronhopulmonare banale sau specifice (uşoară febră, tuse, expectoraţie). Dacă se adaugă crize spasmodice laringiene sau bronşice, boala poate fi confundată cu o laringită, tuse convulsivă sau astm bronşic.

Investigaţii paraclinice

Examenul radiologic

• este obligatoriu la cea mai mică suspiciune de corpi străini aspiraţi;

• oferă posibilitatea vizualizării directe a corpilor străini radioopaci (situaţie relativ rar întâlnită);

• pentru depistarea corpilor străini radiotransparenţi, Lemariey recomandă şi radiografia cu substanţă de contrast. De obicei însă, este suficientă radiografia simplă ce evidenţiază semne indirecte ale prezenţei lor.

Incidenţe:

• cervicală antero-posterioară şi profil;

• toracică, faţă şi profil, ţinând seama că efectuarea, pe lângă inspir şi expir forţat (eventual prin presiune pe abdomen în timpul inspirului) permite un contrast mai evident al zonei hiperinflate, eventual cu deplasare mediastinală spre partea opusă (fig.2).

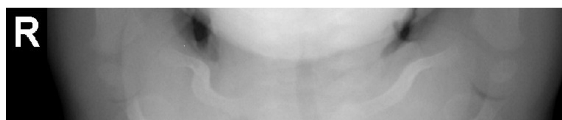


Fig.2.T.P. 4 luni. Corp străin intabronşic drept.(boaba de fasole). Intens emfizem al hemitoracelui drept cu deplasarea cordului şi a mediastinului mult spre stânga.

Principalele aspecte radiologice:

- atelectazii segmentare, lobare sau ocupând un întreg hemitorace;
- emfizem obstructiv localizat;
- emfizem mediastinal;
- pneumotorax.

După un interval de timp pot fi evidenţiate complicaţiile infecţioase induse de corpul străin intrabronşic:

- pneumonie;
- abces pulmonar;
- bronşiectazie.

Un examen radiologic toracic normal nu exclude prezenţa unui corp străin. În caz de suspiciune fermă, clinică sau anamnestică, este necesară repetarea radiografiei şi eventual efectuarea ***tomografiei*** care poate aduce detalii.

Endoscopia (laringo-traheo-bronhoscopia)

Ţinând seama de datele anamnestice, de rezultatele examenului clinic şi imagistic, endoscopistul controlând cu mare atenţie laringele, traheea, bronşia dreaptă şi cea stângă, cu ramificaţiile lor, va putea în majoritatea cazurilor să evidenţieze corpul străin .

Uneori însă, corpul străin – ascuns în cutele mucoasei inflamate, edemaţiate şi acoperite cu secreţii – nu se lasă descoperit decât cu greutate, după repetate aspiraţii şi tamponări ale mucoasei cu substanţe vasoconstrictoare.

Fluoroscopia biplană utilizează evaluarea fluoroscopică în tinpul intervenţiei endoscopice pentru identificarea şi localizarea corpilor străini din bronşiile situate la periferia plămânului

Analiza gazelor sangvine şi parametrii Astrup pot evidenţia perturbări importante prin hipoxie sau acidoză.

Tratament

Orice suspiciune de corp străin în căile respiratorii se internează!

A) Măsuri de urgenţă, chiar la locul accidentului

Spre deosebire de adult, la sugar şi copilul mic, explorarea oarbă, cu degetul, în vederea depistării unui corp străin este interzisă, datorită riscului crescut de împingere în adâncime a acestuia. Corpul străin se va extrage numai dacă poate fi văzut cu ochiul liber.

În multe ţări, părinţii, persoanele care îngrijesc copilul şi alte categorii de populaţie sunt instruiţi după ***metoda de reanimare cardiopulmonară a Asociaţiei Americane de Cardiologie***. Secvenţele acestei metode care sunt recomandate şi de Academia Americană de Pediatrie sunt redate în continuare.

Secvenţa măsurilor de urgenţă la sugar

La sugarul conştient

1. Poziţionarea sugarului cu faţa în jos, cu capul mai jos decât trunchiul şi imobilizarea mandibulei şi gâtului.
2. Aplicarea a 5 lovituri cu podul palmei, în regiunea interscapulară (fig.3)

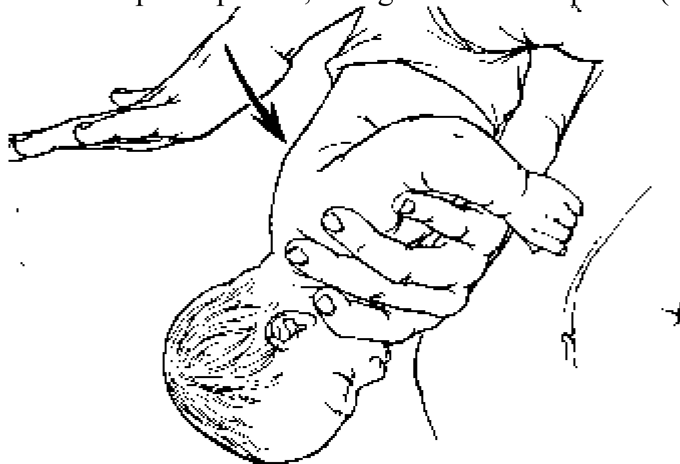


Fig.3 Aplicarea a 5 lovituri cu podul palmei în regiunea interscapulară

3. Cu o mână se susţine capul, gâtul, maxilarul şi toracele, iar cealaltă mână se plasează pe spate, încât sugarul va fi făcut ca un „sandwiched" între cele două mâini şi braţe ale reanimatorului
4. Se întoarce sugarul cu faţa în sus, capul şi gâtul fiind susţinute cu grijă, capul fiind mai jos decât trunchiul.
5. Se aplică 5 compresiuni toracice rapide, la două degete de marginea inferioară a sternului (aproximativ un lat de deget sub mamelon) .

Timpii 1 – 5 trebuie repetaţi până când corpul străin este îndepărtat
sau până ce sugarul îşi pierde starea de conştienţă.

La sugarul inconştient

1. Dacă există suspiciunea de aspiraţie de corp străin, cu un depărtător se deschide gura sugarului, şi dacă se vede un corp străin, acesta se îndepărtează uşor cu degetul.
2. Se efectuează o ventilaţie şi se urmăreşte dacă se ridică toracele.
3. Dacă prima ventilaţie nu este urmată de reexpansionarea toracelui, se repoziţionează capul şi se mai repetă o ventilaţie.

4. Dacă şi această ventilaţie este lipsită de succes, se aplică 5 lovituri pe spate, urmate de 5 compresiuni toracice.

5. Cu un depărtător de deschide gura sugarului şi dacă se vede vreun corp străin, se îndepărtează.

6. Se repetă timpii 2-4 până ce ventilaţia este urmată de succes (expansionarea toracelui).

7. După un minut de reanimare se apelează sistemul de urgenţă şi se continuă efortul.

8. Dacă se reiau mişcările respiratorii spontane şi eficiente, se plasează victima în poziţie neutră şi se monitorizează îndeaproape până la sosirea echipei de salvare.

Secvenţa măsurilor de urgenţă la copil
- manevra HEIMLICH -

La copilul conştient

1. Copilul fiind în picioare sau în şezut, reanimatorul se plasează în spatele lui şi cu braţele îi înconjoară trunchiul.

2. Pumnul strâns se plasează la nivelul abdomenului, pe linia mediană deasupra ombilicului şi sub apendicele xifoid.

3. Se acoperă pumnul cu cealaltă mână şi se efectuează o serie de compresiuni toracice rapide (fig. 4). Nu trebuie atins apendicele xifoid şi marginea inferioară a cutiei toracice deoarece mişcările puternice pot afecta organele interne.



Fig. 4. Manevra Heimlich la copilul constient

4. Fiecare compresiune trebuie să fie separată una de cealaltă. Se continuă compresiunile abdominale până ce corpul străin este îndepărtat sau până când copilul îşi pierde starea de conştienţă.

5. Dacă copilul îşi pierde starea de conştienţă, i se deschide gura cu un depărtător, şi dacă se vede corpul străin, se îndepărtează.

6. Se efectuează o ventilaţie. Dacă nu se ridică toracele, se repoziţionează capul şi se efectuează din nou o ventilaţie. Dacă căile respiratorii rămân obstruate şi copilul este inconştient, se repetă manevra HEIMLICH dar după tehnica descrisă în continuare.

La copilul inconştient

1. Se plasează copilul cu faţa în sus.

2. Dacă se suspectează aspiraţie de corpi străini se deschide gura cu un depărtător şi dacă se vede corpul străin se îndepărtează.

3. Se ventilează o dată. Dacă ventilaţia este fără succes, se repoziţionează capul şi se repetă o ventilaţie. Dacă este tot fără rezultat, se continuă cu **timpii 4-8**.

4. Se cuprinde victima între genunchi şi coapse.

5. Se aplică podul unei palme pe abdomen, pe linia mediană, deasupra ombilicului dar sub apendicele xifoid. Cealaltă mână o va acoperi pe prima.

6. Se efectuează compresiuni rapide de jos în sus . Fiecare compresiune va fi direcţionată pe linia mediană şi în sus. Se efectuează 5 serii de astfel de mişcări. Mişcările trebuie să fie separate una de cealaltă.

7. Se deschide gura cu un depărtător şi dacă se vede corpul străin, acesta se îndepărtează.

8. Dacă nu se vede corpul străin, se repetă **timpii 3-6** până când manevrele sunt urmate de succes.

De când a fost introdus acest ghid la sugar şi copil, în SUA decesele prin aspiraţie de corpi străini au scăzut cu 60% (de la 450 decese/an la 170/an).

Măsuri de urgenţă într-un serviciu ORL şi / sau Terapie intensivă

Obiectivele tratamentului:

- extracţia corpului străin
- combaterea tulburărilor provocate de prezenţa corpilor

Extracţia corpilor străini laringieni

Metoda terapeutica optima consta în extractia corpului strain.

• La copilul în iminenţă de asfixie, deci cu fenomene de insuficienţă respiratorie severă, se va practica traheostomia sau laringotomia intercricotiroidiană din primul moment.

• Uneori traheostomia permite nu numai evitarea unei morţi subite, dar şi eliminarea corpului străin prin stroma traheală creată.

Metoda optimă de extracţie este cea practicată sub controlul vederii, prin laringoscopie directă:

- copilul bine înfăşat, dar nu prea strâns la nivelul toracelui, va fi culcat pe masa de endoscopie, în poziţie uşor declivă şi va fi imobilizat de către două ajutoare;
- endoscopistul va controla laringele în toate etajele sale şi, după depistarea şi localizarea corpului străin, îl va extrage cu pensa.
- extracţia corpului străin nu se va face decât după dezinclavarea cu delicateţe şi rotarea lui astfel încât partea vulnerabilă să fie îndreptată spre lumenul tubului;
- altă grijă este aceea de a se evita scăparea corpului străin din pensă sau fărâmiţarea lui, ambele accidente fiind urmate de pătrunderea corpului străin în arborele traheobronşic şi de agravarea stării copilului;
- supravegherea post-extracţională atentă, în condiţii de spital, timp de câteva zile, eventual o cură de antibiotice şi corticoterapia, vor permite rezolvarea completă a cazului.

Extracţia corpilor străini traheobronşici

Se poate face pe două căi:

• calea perorală folosită în mod obişnuit;

• calea traheală (după traheostomie) indicată numai în caz de:

- asfixie iminentă prin corpi străini voluminoşi;
- hipersecreţie bronşică abundentă care ar obliga la prelungirea bronhoscopiei cu traumatizarea corzilor vocale şi a regiunii subglotice;
- eşecul bronhoscopiei.

În aceste situaţii, după extracţie, se aspiră secreţiile prin canulă şi se îngrijeşte plaga operatorie.

În cazurile diagnosticate tardiv, adesea infectate, care nu au caracter de urgenţă, este necesară o pregătire prealabilă a endoscopiei:

• antibioterapie cu spectru larg (ex. Clamoxyl, Augmentin) sau adaptată prelevărilor bacteriologice;

• kineziterapie respiratorie;

• corticoterapie pentru diminuarea edemului supraadăugat;

• bronhodilatatoarele nu sunt utile decât după extragerea completă a corpilor străini expiraţi, altfel existând riscul mobilizării unui fragment şi asfixie acută.

Pentru bronhoscopie, copilul va fi înfăşat, culcat şi imobilizat ca şi pentru laringoscopie directă, capul fiind în hiperextensie.

Intervenţia, efectuată sub anestezie generală, va avea 5 timpi:

♦ reperarea corpului străin;

♦ prinderea cu pensa;

♦ dezinclavarea;

♦ rotaţia cu aşezarea în poziţie optimă;

♦ extracţie.

După laringoscopie sau bronhoscopie, de la caz la caz, poate fi necesară continuarea oxigenoterapiei şi a antibio- şi corticoterapiei. În cazul în care corpul străin a fost extras curând de a pătrunderea în căile aeriene, fără să fi produs traumatizarea mucoasei laringiene sau traheobronşice, vindecarea se produce de obicei după 2-3 zile.

Toracotomia poate fi necesară atunci când după manevra endoscopică, corpul străin rămâne închistat şi nu poate fi extras. De asemenea, toracotomia se poate impune şi atunci când unii corpi străini ascuţiţi sunt sever inclavaţi în mucoasă .

Dacă extracţia corpilor străini a fost întârziată, se pot produce o serie de complicaţii.

Complicaţii postextracţie

a) Complicaţii traumatice:

⇒ laringita traumatică edematoasă determinată de utilizarea unui endoscop de calibru prea mare sau de insuficienta grijă în extracţia corpilor străini voluminoşi prin spaţiul glotic;

⇒ inundaţia bronşică (rar) în urma unor explorări şi extracţii prea laborioase şi prelungite care duc, pe de o parte, la hipersecreţia glandelor mucoasei traheobronşice şi a exudatului seros capilar, iar pe de altă parte, la epuizarea reflexului tusigen prin pareza diafragmului;

⇒ emfizem mediastinal şi subcutanat prin efracţia pereţilor conductului aerian în cursul unor explorări şi extracţii forţate.

b) Complicaţii infecţioase:

⇒ bronhopneumonie;

⇒ abcesul pulmonar;

⇒ mediastinita.

La copilul mic, fragilitatea laringelui, frecvenţa complicaţiilor bronhopulmonare, incidentele operatorii, fac ca mortalitatea să fie 4-6%.

BIBLIOGRAFIE

1. Goktas O, Snidero S, J ahnke V et all.Foreign body aspiration în children: Field report of German hospital. Pediatrics Internaţional 2010, 52(1): 100-103.
2. Higuchi O, Adachi Y, Ichimaru T et all. Foreign body aspiration în children: A nation wide survey în Japan. Int J of Ped Otorhinolaryngology 2009;73 (5): 659-661.
3. Holinger LD. Foreign bodies of the airway. . In: Kliegman R M,Behrman R E, Jenson HB, Stanton B F (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Elsevier, 2007.
4. Kalyanappagol VT, Kulkarni NH,Bidri LH. Management of tracheobronchial foreign body aspiration în paediatric age group-a 10-year retrospective analysis. Indian Anaesth 2007; 51(1): 20-23.
5. Nistor N, Dimitriu A.G. Patologie respiratorie de urgenţă la copil. Ed. Junimea, Iaşi,2004.
6. Nistor N, Streangă Violeta, Luca Alina, Iordache C, Cristian Magdalena, Vlad A. Aspiraţia de corpi străini în căile respiratorii la copil. Buletin de Perinatologie, Chişinău,2009; 3(43) :46-49.
7. Orji FT,Akpeh JO.Traheobronchial foreign body aspiration în children: how rerable are clinical and radiological signs în the diagnosis. Clinical Otolaryngology 2010;35(6): 478-485.
8. Saki N,Nikakhlagh S, Rahim F et all. Foreign body aspiration în infancy:a 20-year experience. Int J Med Sci 2009;6:322-328.
9. Tang LF, Xu YC, Wang YS et all. Airway foreign body removal by flexible bronchoscopy: experience with 1027 children during 2000-2008. World J Pediatr 2009; 5(3): 533-538.
10. Wang K,Harnden A, Thomson A.Foreign body inhalation în children. BMJ 2010;341: c3924-c3938.
11. Zineddine A, Gueddari W, Abid A. Corps etrangers tracheo-bronchiques chez l,enfant. Archives de Pediatrie 2009; 16(6): 959-961.

VI.3.12. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ

N. NISTOR

Termenul de insuficienţă respiratorie acută (IRA), în context clinic, se referă la incapacitatea sistemului toraco-pulmonar de a menţine un schimb gazos normal, dar diagnosticul rezultă din aprecierea gazometriei sângeui arterial. IRA se însoţeşte întotdeauna de hipoxemie în timp ce hipercapnia nu e obligatorie. În funcţie de prezenţa sau nu a hipercapniei IRA se clasifică în:

- IRA tip I caracterizată printr-o hipoxemie (P_aO_2 scăzută) asociată cu o P_aCO_2 normală sau scăzută. Se consideră că există hipoxemie dacă un pacient expus la un FiO_2 de 0,21 are o P_aO_2 sub 55 mmHg în perioada neonatală şi sub 60 mmHg după vârsta de 1 lună.
- IRA tip II caracterizată printr-o hipoxemie asociată unei P_aCO_2 crescute (>50 mmHg).

Etiologie

Cauzele IRA pot fi clasificate în mai multe feluri, dar în clinică este utilă clasificarea în cauze obstructive şi neobstructive .

Tabel I. Cauze de IRA la copil (cu excepţia nou-născutului)

A. Cauze obstructive	
1. Obstrucţii de căi aeriene superioare: • laringite, traheite • corpi străini • hipertrofia vegetaţiilor adenoide şi a amigdalelor • laringomalacie • afecţiuni mediastinale	2. Obstrucţii de căi aeriene inferioare: • bronşiolita acută • corpi străini • bronhomalacie
B. Cauze nonobstrcutive	
1. IRA nonobstructivă cu semne de luptă: • pneumonie, pleurezie • edem pulmonar acut • pneumotorax • atelectazie • traumatisme toracice (contuzii pulmonare, hemotorax) • inhalaţii (conţinut gastric, fum, hidrocarburi) • hemoragie pulmonară • paralizie diafragmatică • embolie pulmonară • toxicitate pulmonară medicamentoasă	2. IRA nonobstrcutivă fară semne de luptă : („ sine materia") • cu hiperventilaţie: - boli metabolice - unele intoxicaţii(ex.methemo-globinemie) • cu hipoventilaţie: - afectarea SNC - boli neuromusculare (miastenie, poliradiculonevrite) - unele intoxicaţii (ex. narcotice)
C. Alte cauze de IRA - cauze toxice (alcool, cocaină, amfetamine, opiacee, benzodiazepine etc.) - pneumopatii medicamentoase - hipokaliemie	

O IRA obstructivă este totdeauna asociată cu:

- semne de luptă:
  - tiraj important
  - tahipnee
  - agitaţie
- şi semne de obstrucţie:
  - inspiratorie (care evocă o afectare a căilor aeriene superioare):
    - • stridor
    - • inspir prelungit
  - sau expiratorie (ce evocă afectarea căilor aeriene inferioare):
    - • wheezing
    - • sibilante
    - • expir prelungit
    - • torace destins

O dispnee în doi timpi, inspiratorie şi expiratorie evocă o obstrucţie cu localizare intermediară, la nivel traheal.

O IRA nonobstructivă cu semne de luptă sugerează o afectare a parenchimului pulmonar (ex. pneumonie, empiem, atelectazie, compresie prin pneumotorax).

O IRA nonobstructivă fără semne de luptă sugerează o boală neurologică (ex. polineuropatie, miopatie) sau o cauză metabolică ori toxică (ex. intoxicaţie cu CO).

Fiziopatologie

Mecanismele prin care se produce IRA sunt:

1. Modificarea raportului ventilaţie/ perfuzie (V/P) este cauza cea mai frecventă de hipoxemie.

În mod normal există o repartiţie aromonioasă între ventilaţia alveolară şi perfuzia pulmonară, raportul normal V/P fiind 0,8. Inegalităţile V/P creează o neomogenitate difuză între distribuţia intrapulmonară a aerului inspirat şi a circulaţiei intrapulmonare, ceea ce afectează schimbul gazos. Zonele pulmonare hiperventilate au un raport V/P crescut deci creează o ventilaţie de spaţiu mort (ex. tromboembolia pulmonară). Zonele hipoventilate (ex. în atelectazii) au un raport V/P scăzut, deci cresc fracţia de şunt intrapulmonar. Ambele mecanisme duc la apariţia hipoxemiei, căci ambele afectează oxigenarea sângelui la nivel pulmonar. Valoarea CO_2 în sângele arterial depinde de prevalenţa unuia sau altuia din cele 2 fenomene: când predomină ventilaţia de spaţiu mort rezultă hipercapnie, iar când predomină creşterea fracţiei de şunt, apare hipo sau normocapnie.

2. Hipoventilaţia alveolară, denumită şi insuficienţă de pompă, pentru că este determinată fie de procese patologice extrapulmonare (plămâni normali) cum ar fi tulburări ale centrului respirator, ale căilor nervoase de transmitere, afecţiuni musculare sau ale peretelui toracic, fie de procese patologice extinse şi severe, înlocuitoare de spaţiu, care prin compresie externă reduc mult volumul aerului alveolar (ex. pneumotorax, pleurezii masive, tumori mediastinale, ascită voluminoasă etc.) şi care afectează ulterior eficienţa musculaturii respiratorii, deci în final se complică tot cu insuficienţă de pompă.

3. Tulburările de difuziune

Determină hipoxemie cu creşterea gradientului alveolo-capilar al oxigenului. Presiunea parţială a oxigenului în aerul alveolar este normală, dar difuziunea lui prin membrana alveolo-capilară este alterată prin modificări ale structurii şi/sau grosimii membranei alveolo-capilare (edem interstiţial, alveolar, fibroză pulmonară).

Consecinţele tulburărilor de difuziune sunt hipoxemia cu normo sau hipocapnie. CO_2 este un gaz de 20 de ori mai difuzibil ca O_2 deci el îşi păstrează eliminarea normală, chiar atunci cand difuziunea O_2 este mult alterată.

4. Şuntul intrapulmonar

Apare prin menţinerea perfuziei în zone neventilate. În mod fiziologic, vasoconstricţia pulmonară hipoxică oferă protecţie faţă de acest fenomen, dar unele procese fiziopatologice pot împiedica apariţia acestui reflex. Menţinerea perfuziei pulmonare în zone neventilate duce la trecerea sângelui prin aceste zone fără să aibă loc o modificare a conţinutului în O_2 şi CO_2. Amestecarea sângelui desaturat în oxigen cu sângele oxigenat, ce vine din zonele ventilate, duce la apariţia hipoxemiei care stimulează centrul respirator şi induce hiperventilaţie. Astfel creşte eliminarea CO_2 în zonele ventilate şi compensează pentru lipsa eliminării în zonele neventilate, deci există hipoxemie dar nu şi hipercapnie.

Acest mecanism se întâlneşte în:

- malformaţii congenitale de cord cianogene
- fistule arteriovenoase pulmonare
- hemoragie intraalveolară
- atelectazii

Tablou clinic

1. Simptome respiratorii :

a) dispneea se manifestă subiectiv la copilul mare prin senzaţia de lipsă de aer şi obiectiv prin prezenţa sindromului de luptă (prin participarea activă a muşchilor accesorii) :

- bătăi ale aripilor nasului ;
- geamăt expirator (la sugarii cu bronhopneumonie) ;
- tiraj inter, supra sau substernal (în funcţie de sediul obstacolului).

Tipurile principale de dispnee întâlnite în IRA sunt :

- dispneea obstructivă cu bradipnee (la sugari poate fi cu tahipnee). Sediul obstacolului poate fi bănuit în funcţie de caracterul dispneei obstructive :
  - dispnee expiratorie în caz de obstacol subtraheal
  - mixtă în cel traheal
  - inspiratorie în caz de obstacol supratraheal
- dispnee cu tahipnee, asociată sau nu şi cu semne de insuficienţă cardiacă de etiologie pulmonară sau extrapulmonară.
- dispnee „sine materia”, cu modificări de ritm şi amplitudine a respiraţiei dar cu absenţa sindromului de luptă şi examen cardiopulmonar normal (intoxicaţia salicilică, hipertensiunea intracraniană, traumatism, acidoză etc.)

În stadiul final al IRA apare respiraţia periodică, bradipnee şi apoi apnee.

b) Cianoza datorată hipoxemiei, exprimă, în general, o scădere a S_aO_2 sub 85-75%. La copii cu anemie severă, cianoza însă este discretă sau chiar absentă dacă nu se atinge pragul de 5 g% de Hb redusă.

c) Dispariţia tusei, cu accentuarea hipercapniei traduce încărcarea traheobronşică (bronhoplegie edematoasă) şi este semn de mare gravitate.

2.Simptome cardiovasculare datorate suferinţei miocardice în condiţii de hipoxemie, hipercapnie şi acidoză:

- tahicardie, HTA
- apoi hipoTA şi colaps
- tulburări de ritm cardiac până la fibrilaţie ventriculară

3.Sindromul neuropsihic („encefalopatia respiratorie”):

Prin hipoxemie apar:

- agitaţie psihomotorie;
- tulburări de memorie;
- nelinişte şi incoordonare motorie;
- mioclonii, stare confuzională, ameţeli, tulburări de vedere;
- tardiv: somnolenţă, convulsii şi comă.

Datorită hipercarbiei, pacientul prezintă:

- cefalee intensă
- depresie mentală
- tremurături musculare
- comă (carbonarcoză)
- deces

4. Manifestări clinice asociate:

- tegumente roşii şi calde, transpiraţii profuze (cele mai fidele pentru hipercapnie);
- semne digestive: inapetenţă, hipersecreţie gastrică acidă, ileus paralitic;
- manifestări renale: oligurie;
- policitemie, dependentă de hipoxemia de lungă durată.

Trebuie menţionat că IRA severă poate fi prezentă fără semne clinice majore, de aceea o importanţă deosebită o are analiza gazelor sanguine care trebuie măsurate întotdeauna când există suspiciunea de IRA la un bolnav critic.

Investigaţii paraclinice

a) Analiza gazelor sanguine este un element foarte important în diagnosticul IRA permiţând :

- obiectivarea hipoxemiei : P_aO_2<60 mmHg;
- aprecierea formei de IRA prin măsurarea P_aCO_2 (IRA tip I sau II);
- aprecierea gravităţii hipoxemiei şi alterării pH-ului: risc de tulburări cardiace, nervoase etc.;
- evaluarea eficienţei tratamentului.

b) Pulsoximetria este utilă dar poate da erori (mai ales în cazul vasoconstricţiei periferice şi a perfuziei periferice deficitare din şoc).

c) Ionograma poate evidenţia tulburări electrolitice.

d) Uneori sunt necesare investigaţii toxicologice.

e) Sumarul de urină poate evidenţia uneori minimă proteinurie ± hematurie microscopică datorate suferinţei renale asociate.

f) Uneori este necesară radiografia cardiotoracică pentru precizarea etiologiei IRA şi mai rar CT sau RMN.

g) Fluoroscopia poate evalua mişcările diafragmului şi leziunile obstrcutive dinamice respiratorii.

h) EKG poate sugera unele cauze de IRA sau poate evidenţia tulburări de ritm induse de hipoxemia severă şi/sau acidoză, mai rar fiind necesară şi ecocardiografia.

i) Probele funcţionale respiratorii pot fi uneori necesare la copilul mare:

- scăderea VEMS/capacitate vitală arată o tulburare obstructivă;
- dacă scad egal şi VEMS şi capacitatea vitală este vorba de o IRA restrictivă:
    - fie de cauză pulmonară (afectare interstiţială);
    - fie prin tulburări ale peretelui toracic:
        - deformări scheletice
        - afecţiuni ale musculaturii respiratorii

j) Alte investigaţii speciale necesare doar uneori pentru etiologie sunt:

- puncţia pleurală
- lavaj bronhoalveolar
- bronhoscopie
- electromiogramă sau testul conducerii nervoase

Diagnostic

În condiţii de urgenţă diagnosticul de IRA este clinic. Analiza gazelor sanguine are rolul de a obiectiva diagnosticul. Alte investigaţii paraclinice permit identificarea cauzei şi evaluarea consecinţelor IRA.

Diagnosticul diferenţial se referă în special la precizarea cauzei declanşatoare a IRA: infecţii, corpi străini, malformaţii etc.

Uneori dispneea trebuie diferenţiată de cea „sine materia” determinată de:

- acidoza metabolică
- acidocetoza diabetică
- deshidratare severă
- intoxicaţii
- boli renale sau hepatice
- boli de metabolism

Rar, se impune diagnosticul diferenţial al cianozei din IRA cu cianoza determinată de hemoglobinoză M sau methemoglobinemii.

Tratament

Cel mai eficient tratament este întotdeauna cel etiologic. Însă aceasta înseamnă timp, atât pentru elucidarea etiologiei, cât şi pentru a acţiona în combaterea procesului patologic. În stările cu risc vital, cum este şi IRA, instituirea tratamentului suportiv înseamnă a câştiga timp.

Arsenalul terapeutic în cazul IRA constă în:

- măsuri generale
- asigurarea permeabilităţii căilor aeriene (atât la nivel proximal cât şi la nivel distal) pentru a permite o ventilaţie alveolară adecvată
- oxigenoterapie pentru creşterea presiunii parţiale a oxigenului la nivel alveolar
- suport ventilator pentru asigurarea unei ventilaţii externe adecvate şi ameliorarea hipoxemiei

Adesea tratamentul IRA asociază mai multe modalităţi terapeutice. Înţelegerea corectă a mecanismelor hipoxemiei şi hipercapniei, recunoaşterea mecanismului principal şi a celor asociate stau la baza unei strategii terapeutice logice, adecvate şi eficiente (fig. 1)

1) Măsuri generale obligatorii în IRA:

- internarea în servicii de terapie intensivă pediatrică pentru monitorizare şi tratament medical specializat;
- corectarea tulburărilor electrolitice care induc slabiciunea şi oboseala musculară:
  - hipokaliemie
  - hipofosfatemie
  - hipomagneziemie
  - hipocalcemie
- sunt interzise narcoticele, sedativele şi deprimantele respiratorii la pacientul cu IRA neintubat;
- aport caloric suplimentar dar nu prin glucide deoarce cresc producţia de CO_2.

Deoarece hipoxemia este cauza majoră a decesului în IRA, scopul terapiei este în principal prevenirea hipoxemiei severe sau tratarea ei. Hipercapnia care nu este însoţită de hipoxemie este în general bine tolerată dacă nu induce acidoză.

2) Asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii.

Obstrucţia căilor respiratorii este uneori elementul cauzal al IRA , dar frecvent poate apare ca element agravant, de însoţire în IRA de alte etiologii.

Oxigenoterapia şi protezarea respiratorie nu pot fi eficiente în absenţa permeabilităţii căilor aeriene.

3) Oxigenoterapia este necesară pentru ameliorarea oxigenării sângelui şi a ventilaţiei.

Indicaţiile ei se bazează pe criterii:

- clinice: prezenţa cianozei
- paraclinice:
  - necesară când P_aO_2<80 mmHg
  - obligatorie când P_aO_2<50 mmHg sau S_aO_2<90%

Tabel II. Manevre şi metode de dezobstrcuţie a căilor aeriene

Căi aeriene	Metode de dezobstrucţie
supraglotice	• extensia capului cu ridicarea uşoară a umerilor deasupra nivelului patului; • curăţirea şi aspirarea faringelui de secreţii; • pipă orofaringiană Guedel; • extragerea unor eventuali corpi străini dar numai dacă sunt vizibili; • intubaţia orotraheală (IOT) la comatoşi şi la cei cu secreţii bucofaringiene abundente şi trismus; • drenaj postural prin poziţionarea bolnavului cu capul mai jos (pentru a evita aspiraţia conţinutului gastric)
glotice şi subglotice	• extragerea eventualilor corpi străini • aspirarea secreţiilor • combaterea spasmului laringian • IOT • traheostomie
mijlocii şi mici	• aspiraţie traheobronşică • fibrobronhoscopie • bronhodilatatoare • fluidifierea secreţiilor bronşice • aerosoli sau nebulizări • medicaţie fluidifiantă • drenaj postural • fizioterapie

Mijloacele de administrare a O_2 sunt:

- incubator
- izoletă
- mască
- canulă nazală
- cort de O_2

Modalităţile de oxigenoterapie sunt:

- administrarea discontinuă (10-15 minute urmată de pauză) având eficacitate mai redusă dar efecte toxice minime;
- administrarea continuă cu eficacitate mai mare dar cu pericolul efectelor toxice şi anume a sindromului de hiperoxie: dureri musculare, tremurături, parestezii, cefalee, vertij, somnolenţă, convulsii, fibroplazie retrolentală la prematuri.

4).Intubaţia traheală şi suportul ventilator

Intubaţia traheală este metoda standard de protejare a căilor aeriene, ea permiţând şi asigurarea ventilaţiei mecanice atât în IRA cât şi în eventuala resuscitare cardiorespiratorie. Prcaticată corect şi rapid, intubaţia traheală poate fi salvatoare de viaţă.

Indicaţia de intubaţie traheală poate fi:

- imediată (stopul cardiorespirator);
- urgentă (hipoxemie severă);
- mai puţin urgentă, rezultat al evaluării tendinţei evolutive spre agravare (alterarea stării de constienţă cu deficit de protecţie a căilor respiratorii, IRA ce nu se ameliorează la alte măsuri terapeutice).

În general, indicaţiile intubaţiei traheale se suprapun peste indicaţiile suporului ventilator.

Suportul ventilator poate fi:

- noninvaziv (fără intubaţie traheală)
- invaziv (cu intubaţie traheală)

Scopul suportului ventilator este menţinerea unui schimb gazos normal/adaptat particularităţilor pacientului, scăderea travaliului respirator şi evitarea altor complicaţii, permiţând astfel corectarea patologiei cauzale a IRA. O condiţie importantă pentru iniţierea suportului ventilator este caracterul posibil reversibil al patologiei cauzale, altfel sevrarea de pe suportul ventilator va fi imposibilă.

Decizia de iniţiere a suportului ventilator în IRA la copil se face mai ales pe criterii clinice.

Principalele indicaţii sunt:

- apneea
- bradipneea severă
- balans toraco-abdominal
- încărcare traheobronşică semnificativă şi persistentă
- stare de conştienţă alterată
- P_aO_2<50 mmHg în condiţiile unui F_iO_2 de 100% sau S_aO_2<90%
- P_aCO_2>50 mmHg

Eficienţa ventilaţiei artificiale poate fi apreciată prin:

- urmarirea amplitudinii excursiilor toracice şi a percepţiei murmurului vezicular pe ambele arii pulmonare , în mod egal (în cazul intubaţiei defectuoase se poate pătrunde cu sonda până în bronşia dreaptă, situaţie în care murmurul vezicular este mult diminuat sau absent în hemitoracele stâng).

- dispariţia cianozei şi normalizarea activităţii cardiace
- mentinerea Pa O_2 la valori de 80-90 mmHg şi a P_aCO_2 la valori de 35-45mmHg.

5).Terapii adjuvante pentru hipoxemia severă.

- poziţia înclinată realizează reducerea complianţei peretelui toracoabdominal şi permite o mai bună omogenizare a ventilaţiei şi o redistribuire optimă a fluxului de sânge.
- inhalarea de oxid nitric (radical liber endogen) produce relaxarea musculaturii netede. Pe cale inhalatorie ameliorează raportul ventilaţie/perfuzie prin creşterea fluxului de sânge pulmonar spre zonele bine ventilate.Este util în IRA tip I.
- administrarea exogenă de surfactant (menţinerea alveolelor deschise prin scăderea tensiunii superficiale).Există mai multe afecţiuni pulmonare care sunt asociate cu o scădere a sintezei de surfactant, dar administrarea lui este cea mai utilă în detresa respiratorie idiopatică neonatală.

6). Înlăturarea obstacolelor care impiedică expansiunea pulmonară:

- suprimarea cauzelor de distensie abdominală:
  - evacuarea ascitei
  - tratamentul meteorismului
  - evitarea poziţiilor care îngreunează respiraţia
- evacuarea revărsatelor lichidiene sau gazoase:
  - pleurezii
  - hidrotorax
  - chilotorax
  - pneumotorax
  - pneumomediastin

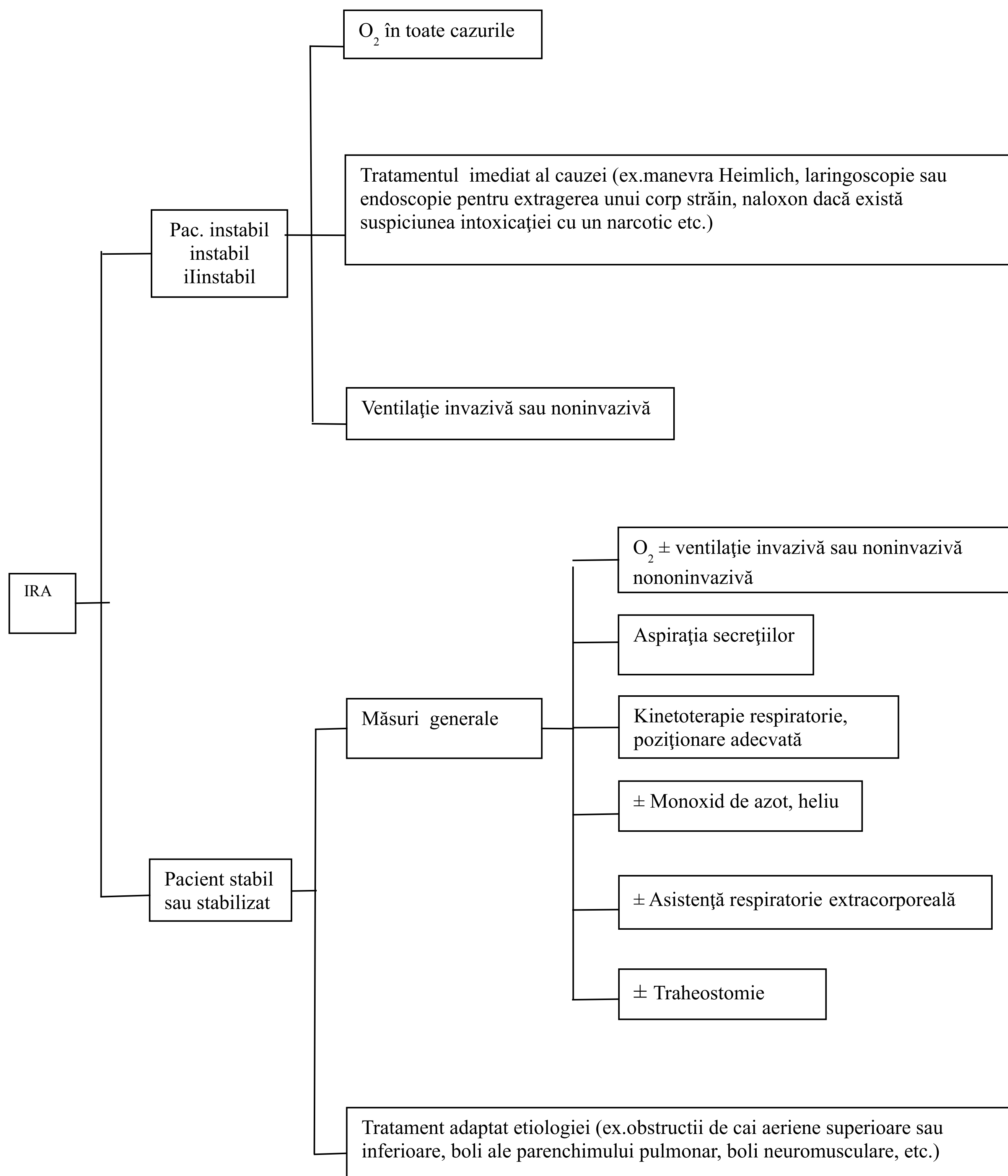


Fig.1. Principalele etape de tratament ale IRA (Foyon M - 2007)

BIBLIOGRAFIE

1. Bateman ST, Arnold JH. A cute repiratory failure în children. Current Opinion în Pediatrics 2000; 12 (3) : 233-237.
2. Craiu M, Stan Iustina. Cauze de insuficienta respiratorie. In:Georgescu A (ed). Compendiu de Pediatrie .Ed BIC ALL 2005.
3. Dimitriu A.G, Iordache C, Nistor N.Pediatrie-patologie cardiovasculară şi urgenţe la copil. Casa de Editură Venus, Iaşi,2007.
4. Foyon M. Insuffisance respiratoire aigue . In: Lacroix J (ed). Urgences et soin intensifs pediatriques. Elsevier Masson, 2007.
5. Grigoras Ioana. Anestezie şi terapie intensiva. Principii de baza.Ed. Institutul European 2007.
6. Luffet M, Choong K, Ng V et all. Surfactant therapy for acute respiratoory failure în children : a systematic review and meta-analysis. Cri Care 2007; 11 (3) : 1-10.
7. Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Rosello PM. Noninvasive ventilaţion în pediatric acute respiratoire failure by means of a conventional volumetric ventilator. World J Pediatr 2010; 6 (4): 323-330.
8. Nistor N, Dimitriu A.G. Patologie respiratorie de urgenţă la copil. Ed. Junimea, Iaşi, 2004.
9. Patroniti N, Isgro S, Zanella A. Clinical management of severely hipoxemic patients. Curr Opin Crit Care 1011; 17: 50-58.

VII.1. MORFOGENEZA APARATULUI CARDIOVASCULAR

C. Iordache, Ştefana Maria Moisă

Dezvoltarea cordului, organul central al aparatului cardiovascular, începe încă la embrionul de 1,5 mm, la sfârşitul săptămânii a III-a. Circulaţia sângelui la embrionul uman apare în stadiul de 7 somite, respectiv în săptămâna a IV-a de viaţă intrauterină.

De timpuriu, la nivelul extremităţii cefalice, anterior de placa neurală şi lama procordală (viitoarea membrană bucofaringiană), în regiunea numită **arie cardiogenă**, se diferenţiază din mezenchim primele celule angioformatoare. Acestea vor forma un **plex vascular endotelial** în strânsă relaţie cu splanchnopleura, din care iau naştere două tuburi endoteliale, unul stâng şi altul drept.

Datorită flexiunii laterolaterale a discului embrionar, cele două tuburi se apropie median tot mai mult şi, treptat, fuzionează unul cu altul în direcţie cranio-caudală. Se formează astfel **tubul cardiac primitiv unic**, stratul său endotelial devenind endocardul cordului definitiv.

Concomitent, se formează **cavitatea pericardică.** Tubul cardiac este suspendat de pericard prin **mezocardul dorsal**. Formarea şi accentuarea flexiunii cranio-caudale a corpului embrionar determină bascularea cu 180^0 în jurul unui ax transversal a primordiului pericardului şi cordului.

Ca urmare, acestea se vor situa anterior de intestinul anterior şi superior de sacul vitelin şi septul transvers unde formează **umflătura cardiacă** (proeminenţa cordis).

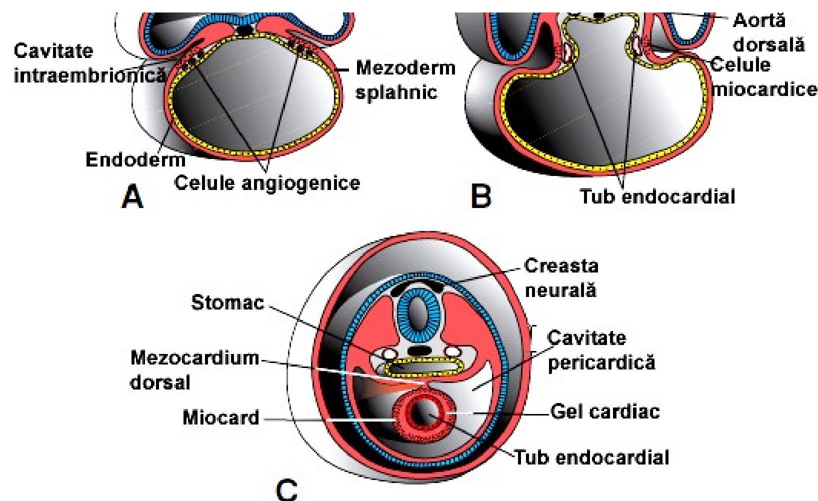


Fig. 1: Secţiune transversă prin embrion, în diverse etape de dezvoltare, arătând formarea unui unic tub cardiac din cele două primordii

Odată cu aceste procese, celulele mezenchimale din **splanchnopleură** se dispun ca o manta în jurul tubului endocardic. Din ele se vor diferenţia celulele musculare ale **miocardului** şi celulele **mezoteliale ale epicardului.** Timpuriu, mezocardul dorsal dispare, iar tubul cardiac rămâne legat de pericard doar la extremităţi, în rest fiind liber în cavitatea pericardică. Tubul cardiac are un capăt **arterial**, cefalic şi altul **venos**, caudal. Între extremităţi se diferenţiază dilataţiile, separate la exterior de şanţuri. Dilataţia dinspre capătul arterial poartă numele de **bulbul primitiv al cordului** (bulbus cordis

primitivus), după care urmează **ventriculul primitiv** (ventriculus primitivus) şi **atriul primitiv** (atrium primitivus) în care se deschide **sinusul venos** (sinus venosus) care are două coarne (cornua sinus), unul stâng şi altul drept. Comunicarea dintre atriul primitiv şi şi ventricul se numeşte **canal atrioventricular** (canalis atrioventricularis). De menţionat că iniţial atriul primitiv şi coarnele sinusului venos sunt extrapericardice, ele fiind ulterior încorporate în cavitatea pericardică.

Bulbul cordului se continuă cranial cu **sacul aortic** sau cu **aortele ventrale** din care pleacă succesiv arcurile arteriale aortice sau **arterele branchiale**, care după ce străbat antero-posterior arcurile branchiale se deschid în **aortele dorsale**. La extremitatea opusă în fiecare corn al sinusului venos, se deschid câte o **venă vitelină, vena ombilicală şi vena cardinală comună** (ductul lui Cubier) formată prin fuziunea venei precardinale cu vena postcardinală de aceeaşi parte.

În etapa care urmează, cordul primordial (cor primordiale) nu se dezvoltă uniform, ci bulbul cordului şi ventriculul prezintă un ritm mai rapid de creştere în lungime faţă de celelalte cavităţi ale sale. Ca urmare, el nu mai rămâne rectiliniu, ci se curbează, mai întâi luând forma literei „U" cu concavitatea anterior şi la dreapta, iar apoi forma literei „S" cordul sigmoid (cor sigmoideum) cu atriul situat posterior de ventricul.

Schimbările de poziţie ale cavităţilor cordului se continuă şi în dezvoltarea ulterioară, până când se ajunge la forma sa definitivă. Concomitent, cordul şi pericardul coboară în regiunea cervicală spre torace – ***„descensus cordis"*** – şi tot acum are loc procesul de septare a cavităţilor primitive ale cordului.

Septarea cordului

Separarea sângelui venos de cel arterial la nivelul cordului, s-a realizat treptat în filogeneză. La **peşti,** inima rămâne ca un tub mic cu părţi mai dilatate dispuse succesiv. La **amfibieni**, atriul primitiv se septează în două cavităţi. Un atriu primeşte sângele circulaţiei sistemice şi altul sângele oxigenat din plămâni. Ventriculul, camera de expulzie a cordului, rămâne unic. Ca urmare, septarea la aceste vertebrate este incompletă, sângele fiind amestecat. La **reptile**, separarea se extinde şi la ventriculi. Dar, cu excepţia crocodililor, la care septul intraventricular este aproape complet, la celelalte reptile sângele se amestecă în mare parte. La vertebratele cu sânge cald, **păsări, mamifere,** la care metabolismul mai intens cere un sistem circulator mai eficient, separarea între inima venoasă şi cea arterială după naştere este completă.

Septarea atriului primitiv şi soarta sinusului venos

La nivelul canalului atrioventricular, care are poziţie transversală, apar prin proliferarea celulelor endocardice două proeminenţe – pernuţe endocardice – una ventrală şi alta dorsală, denumite în Nomenclatura Embriologică Internaţională – tuber endocardiale atrioventriculare. Prin fuziunea lor ia naştere **septul intermediar** (septum intermedium), care împarte canalul atrioventricular într-un **ostiu atrioventricular drept** şi altul **stâng.**

Concomitent cu acest proces, pe tavanul atriului primitiv se dezvoltă **septul prim** (septum primum) care creşte descendent spre a fuziona cu septul intermediar. Dar, precedând această fuziune, între marginea septului prim şi septul intermediar se delimitează un orificiu numit **foramen primum**.

Înainte ca foramen primum să dispară prin obliterare, în partea centrală a septului prim, prin proces de resorbţie, se formează un alt orificiu numit **foramen secundum**. Prin acest orificiu atriul drept este în comunicare cu atriul strâng. Tot acum, de pe tavanul atriului drept se dezvoltă **septul secund** (septum secundum) care creşte descendent şi tinde să oblitereze foramen secundum. Septul secund nu ajunge însă să fuzioneze cu septul intermediar. Marginea sa liberă delimitează cu marginea liberă a părţii inferioare a septului prin orificiul de comunicare dintre atrii, numit **formen ovale.** Marginea liberă a părţii inferioare a septului prim îndeplineşte rol de valvă la nivelul de foramen ovale. El împiedică trecerea sângelui din atriul stâng în cel drept, permiţând doar trecerea în sens invers. În acest fel, o parte a sângelui din atriul drept trece în atriul stâng şi mai departe în circulaţia generală (sistemică), ocolind astfel circulaţia mică sau pulmonară, căci după cum se ştie până la naştere plămânul fetal nu îndeplineşte funcţii de hematoză.

După naştere, în mod normal, foramen ovale se închide şi întreg sângele venos din atriul drept trece în ventriculul drept şi de aici la plămân pentru hematoză. Închiderea se realizează prin fuziunea septului prim cu cel secund. Datorită creşterii presiunii în atriul stâng, septul prim este împins către cel secund, realizând astfel fuziunea şi separarea completă a celor două atrii. Marginea septului secund devine **limbul fosei ovale** (limbus fossae ovalis).

Odată cu schimbarea poziţiei atriului primitiv, se schimbă şi poziţia **sinusului venos al inimii.** De asemenea, cornul drept al sinusului venos creşte mai rapid decât cel stâng. Aceste din urmă, prin obliterarea părţii terminale a venei viteline stângi şi a venei ombilicale stângi, primeşte o cantitate mai mică de sânge. În final, cornul stâng al sinusului venos devine **sinus coronar**, cea mai mare venă a inimii, care colectează sângele venos din pereţii cordului. Treptat, sinusul venos şi cornul său drept care creşte rapid vor fi încorporate în atriul drept. **Ostiul sinoatrial**, iniţial în poziţie transversală, devine vertical. El are formă ovală şi este mărginit de o **valvulă venoasă dreaptă** şi alta **stângă.** Prin fuziunea extremităţilor craniale ale acestor valvule venoase, se formează **septum spurium**. După încorporarea sinusului venos în atriul drept, septum spurium devine **creastă terminală** (crista terminalis) a atriului drept, marcând în interior limita dintre partea sinusală şi atriul drept propriu-zis, căreia la suprafaţă îi corespunde **şanţul terminal**(sulcus terminalis). Totodată, <u>**valvula stângă**</u> a ostiului sinoatrial involuează şi dispare, iar <u>**valvula dreaptă**</u> va da naştere **valvulei venei cave inferioare** (Eustachio) şi **valvulei sinusului coronar al inimii** (Thebesius).

În **atriul stâng** se deschide **vena pulmonară** care are patru afluenţi venoşi mari. În cursul dezvoltării, vena pulmonară va fi încorporată în peretele atriului stâng, iar cei patru afluenţi ai săi ajung să se deschidă în atriu, formând cele două **vene pulmonare drepte** şi **două vene pulmonare stângi**.



Fig. 2: Stadiul final de dezvoltare al venelor mari

Partea peretelui atriului stâng dintre vărsarea venelor pulmonare stângi şi drepte provine din peretele venei pulmonare şi nu din cel al atriului primitiv. Totodată, la nivelul atriului drept şi stâng se dezvoltă câte un diverticul care devine **auricul drept** şi **auricul stâng** (urechiuşe).

Septarea ventriculului primitiv şi soarta bulbului cordului

Septarea ventriculului primitiv se realizează prin formarea **septului interventricular** (septum interventriculare). Aceasta apare în săptămâna a IV-a pe planşeul ventriculului primitiv. El creşte ascendent către perniţele sau tuberculii endocardici care prin fuziune au format septul intermediar. Ventriculul în acest stadiu nu este septat complet. Între marginea semiinelară liberă a **septului muscular** şi perniţele endocardice, se delimitează **orificiul interventricular** (foramen interventriculare).

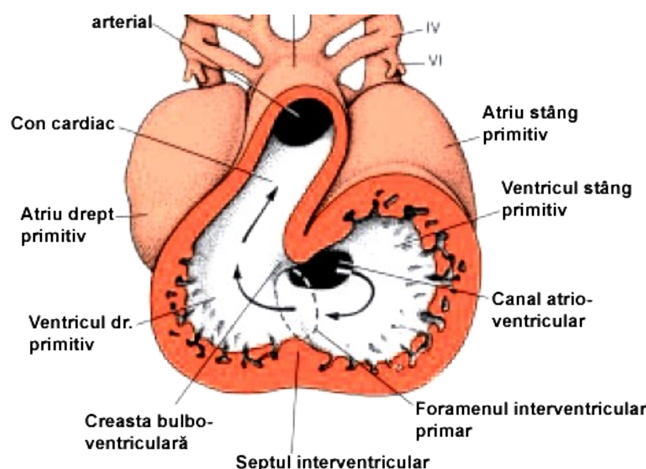


Fig. 3: Secţiune frontală prin inima embrionului de 30 de zile, cu foramenul interventricular primar, şi comunicarea atriului stâng cu ventriculul stâng primitiv

Acest orificiu se va închide odată cu formarea **părţii membranoase** (pars membranacea) a septului interventricular care rezultă din fuziunea **septului spiral bulbar** cu septul intermediar.

Odată cu septarea ventriculilor din partea proximală a **bulbului cordului**, care se septează prin apariţia septului spiral aorticopulmonar, se formează şi se încorporează în ventriculul drept definitiv **conul arterial** (conus arteriosus) sau infundibulum. În partea stângă din el ia naştere **vestibului aortic.**

Partea distală a bulbului cordului poartă numele de **trunchi arterial** (truncus arteriosus) care, prin formarea **septului spiral aorticopulmonar** va da naştere părţii proximale a aortei şi trunchiului pulmonar (truncus pulmonaris).

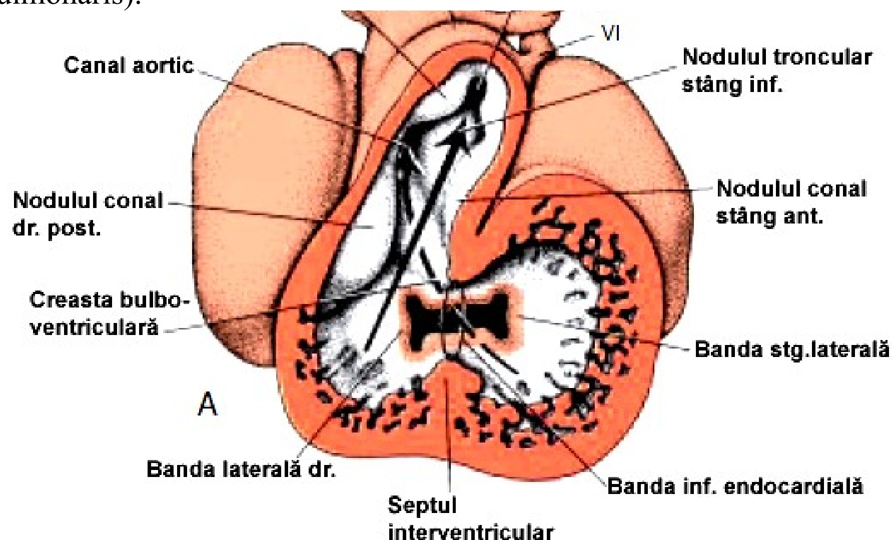


Fig. 4: Secţiune frontală prin inima embrionului de 35 de zile

După individualizarea ostiilor atrioventriculare, prin formarea septului intermediar, din mezenchim se diferenţiază valvele **tricuspidă** şi **mitrală** sau dicuspidă, legate prin cordaje tendinoase de muşchii papilari la nivelul ostiilor arteriale prin septarea trunchiului arterial de către septul aorticopulmonar, se formează **valvulele semilunare pulmonare**, una anterioară şi două posterioare şi **valvulele semilunare aortice**, două anterioare şi una posterioară.

Ţesutul nodal al inimii, format din **nodul sinoatrial**, **nodul atrioventricular**, **fasciculul** sau **trunchiul atrioventricular** – cu *crusdexter* şi *crussinister,* precum şi **reţeaua Purkinje**, se dezvoltă prin diferenţierea locală a celulelor muşchiului cardiac. El este aşezat sub andocard şi începe să bată ritmic din săptămâna a IV-a.

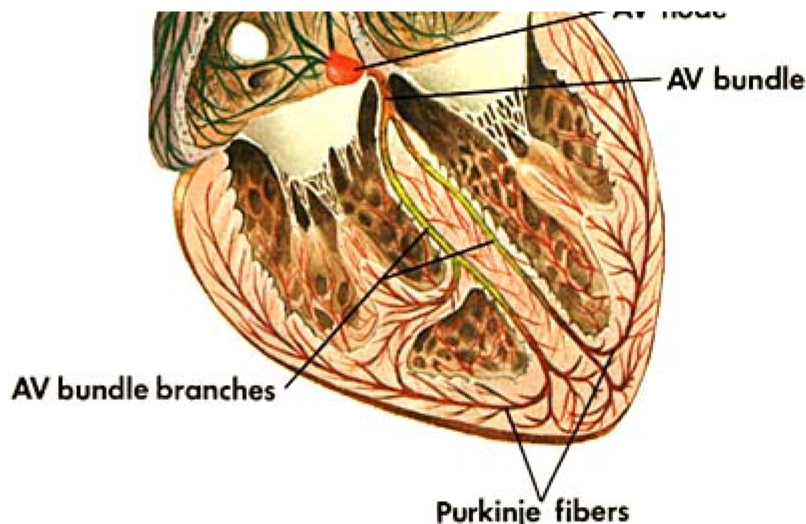


Fig. 5: Sistemul de conducere al inimii

Momentul optim pentru a efectua o ecocardiogramă fetală se situează în intervalul 18-20 săptămâni de gestaţie. Mai precoce pot fi obţinute imagini 4 camere în jurul vârstei de 14 săptămâni; totuşi, vizualizarea tracturilor de ejecţie la această vârstă poate fi dificilă. Adesea, rezoluţia imaginii şi ferestrele acustice diminuă după 3-4 săptămâni, când scade raportul dintre fluidul amniotic şi masa fetală. Ecocardiografia fetală transvaginală folosind echipament special poate fi realizată la 10-12 săptămâni de gestaţie. Totuşi, calitatea imaginilor este limitată de spaţiul restrâns de aplicare a transductorului şi de inabilitatea de a optimiza unghiurile de scanare. Din moment ce leziunile sunt dinamice la fătul aflat în creştere, este recomandabil ca datele să fie obţinute prin măsurători în dinamică, repetate la fiecare 4-6 săptămâni pentru a observa, de exemplu, agravarea stenozelor valvulare sau apariţia disfuncţiei ventriculare.

La făt, anomaliile structurale cardiace au rareori consecinţe grave în utero, de aceea majoritatea pacienţilor ajung la termen fără hidrops sau insuficienţă cardiacă. Hipoplazia marcată a unui ventricul sau chiar obstrucţiile severe ale tracturilor de ejecţie au în utero consecinţe hemodinamice modeste deoarece placenta, şi nu plămânii fetali asigură oxigenarea iar canalul arterial şi foramen ovale permit bypass-ul structurilor malformate. Excepţiile de la acest principiu sunt reprezentate de pacienţii cu anomalii genetice sau cromozomiale, regurgitarea atrio-ventriculare semnificativă din punct de vedere hemodinamic, disfuncţia miocardică sau insuficienţa de pompă.

VII.2. CIRCULAȚIA FETALĂ

C. IORDACHE, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Principala caracteristică a circulaţiei fetale este existenţa şunturilor între componenta sistemică şi cea pulmonară. Iniţial tot sângele se întoarce în atriul drept. Deoarece plămânii se dezvoltă foarte târziu, vasele pulmonare au o capacitate foarte limitată şi o rezistenţă foarte crescută. Pentru ca echilibrul circulator să nu fie afectat, există două şunturi între mica şi marea circulaţie:

1. Foramen ovale- conexiune directă între cele două atrii; sângele din atriul drept, ocolind circulaţia pulmonară. Acest şunt permite dezvoltarea normală a AS şi a VD
2. În cordul fetal sângele circulă şi direct din AD prin valva tricuspidă în VD, apoi în trunchiul pulmonar din care trece direct în aortă prin canalul arterial.

Prin urmare, cele doua sisteme circulatorii fetale sunt:

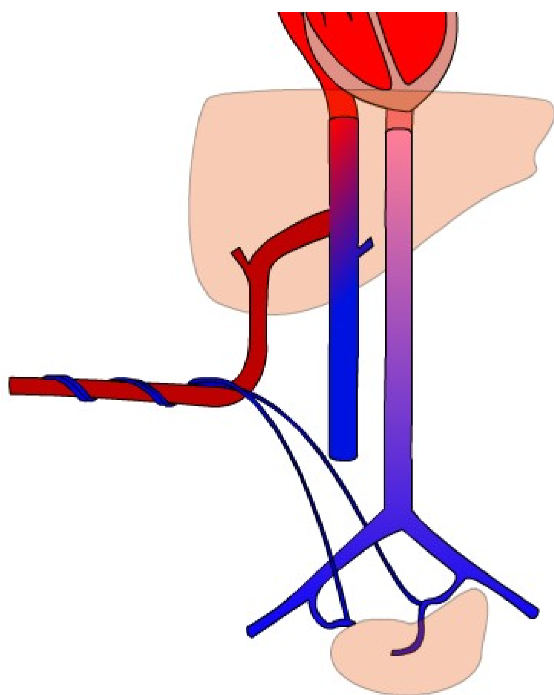


Fig. 1: Circulaţia fetală

1. Sângele care provine de la placentă, oxigenat şi bogat în substanţe nutritive ajunge prin vena ombilicală la ficat, o parte traversează ficatul, iar o parte îl ocoleşte prin ductus venosus şi ajunge prin VCI la AD. Cea mai mare parte a sângelui din AD trece prin FO în AS, iar de aici prin VM în VS, de aici fiind evacuat în aortă.

Restul sângelui din AD trece în VD şi apoi în trunchiul pulmonar.

Cea mai mare parte a sângelui din trunchiul pulmonar ocoleşte plămânii, trecând în canalul arterial şi de aici în porţiunea inferioară a arcului aortic.

2. Sângele din AS (provenit din AD prin FO şi din venele pulmonare) trece în VS şi apoi în AO şi de aici în arterele coronare, arterele carotide şi celelalte ramuri ale aortei.

O parte din acest sânge trece în arterele ombilicale (ram din arterele iliace interne) şi ajunge la placentă, unde este reoxigenat.

La nou-născut:

Prima respiraţie şi inflaţia plămânilor determină modificări importante ale sistemului circulator. Inflaţia plămânilor determină scăderea importantă a rezistenţei vasculare pulmonare şi la creşterea fluxului în arterele pulmonare. Prin urmare, creşte cantitatea de sânge care trece din AD în VD şi de aici în arterele pulmonare şi scade cantitatea de sânge care trece prin FO.

Creşte volumul de sânge care se întoarce de la plămâni prin venele pulmonare la AS, ceea ce creşte presiunea în AS.Creşterea presiunii în AS şi scăderea celei din AS cauzează închiderea FO şi cele doua circulaţii se separă.

FO închis devine fossa ovalis.

Canalul arterial se închide în mod normal în 1-2 zile după naştere şi este înlocuit de un ţesut conjunctiv- ligamentul arteriosum.

Dacă canalul arterial nu se închide, el determină presiuni pulmonare mult crescute, ceea ce duce în timp la boală vasculară pulmonară.

Arterele şi venele ombilicale degenerează o dată ce cordonul ombilical este tăiat, datorită faptului că prin ele nu mai există flux sangvin.

Venele ombilicale devin ligamentul rotund al ficatului, iar ductus venosum devine ligamentum venosum.

BIBLIOGRAFIE

1. http://www.cayuga-cc.edu/people/web_pages/greer/biol204/heart4/heart4.html
2. http://www.embryology.ch/anglais/pcardio/umstellung01.html
3. http://www.indiana.edu/~anat550/cvanim/fetcirc/fetcirc.html

VII.3. SUFLURILE CARDIACE

C. Iordache

Suflurile cardiace apar ca urmare a fluxului sanguin turbulent, care pune în vibraţie structurile cardiace, marile vase, având ca rezultat formarea de vârtejuri şi goluri (formare de „bule“, ca rezultat al scăderii bruşte de presiune). Intensitatea suflurilor a fost gradată de la I la VI. În timp ce suflul de grad I este atât de slab, încât se aude numai cu o maximă concentrare, suflul de grad IV se asociază de obicei cu prezenţa freamătului, iar cel de grad VI se aude chiar fără stetoscop. Configuraţia unui suflu poate fi crescendo, descrescendo, crescendo-descrescendo (în diamant) sau în platou. Momentul exact al apariţiei şi dispariţiei unui suflu depinde de apariţia şi dispariţia unui gradient presional între două camere ale cordului şi de localizarea suflului în ciclul cardiac (sistolă sau diastolă).

Localizarea zonei de auscultaţie maximă a suflului şi direcţiei de iradiere a acestuia pot fi utile în identificarea structurii cardiace care produce acest suflu. De exemplu, suflul de stenoză aortică valvulară are de obicei intensitatea maximă în spaţiul

II intercostal drept şi iradiază pe arterele carotide. Suflul de insuficienţă mitrală se ascultă cel mai adesea cu maxim de intensitate la apex. El poate iradia pe marginea stângă a sternului, spre baza cordului, în cazul în care foiţa posterioară este interesată, predominant, sau spre axilă şi spate, atunci când foiţa anterioară este mai sever afectată. În ultima situaţie, jetul regurgitant este direcţionat spre peretele posterior al AS.

Adesea este foarte dificilă clasificarea unui suflu cardiac pe baza debutului, a configuraţiei, localizării, iradierii, tonalităţii sau intensităţii sale. Totuşi, originea şi semnificaţia sa pot fi stabilite corect observând cum se modifică elementele caracteristice ale suflului în timpul diverselor manevre care modifică parametri hemodinamici cardiaci .

Accentuarea unui suflu în inspir (manevră care creşte întoarcerea venoasă) arată că originea suflului este la nivelul părţii drepte a circulaţiei; accentuarea în expir are o semnificaţie mai redusă. Expirul prelungit cu glota închisă (manevra Valsalva) reduce în intensitate majoritatea suflurilor prin scăderea umplerii atât a VD cât şi a VS (scăderea presarcinii). Suflul sistolic din *cardiomiopatia hipertrofică* şi suflul telesistolic din *prolapsul de valvă mitrală* fac excepţie de la această regulă şi se pot accentua în mod paradoxal în timpul manevrei Valsalva. Suflurile produse prin trecerea fluxului sanguin printr-o valvă semilunară normală sau stenozată cresc în intensitate în ciclul ce urmează unei extrasistole ventriculare sau unui interval RR lung în fibrilaţia atrială. Spre deosebire de acestea, suflurile de insuficienţă valvulară atrioventriculară sau din DSV nu se modifică semnificativ în timpul bătăii ce urmează unei diastole prelungite. Ortostatismul, care reduce volumul VS, accentuează suflul din CMH şi ocazional pe cel din PVM. Poziţia ghemuit, prin creşterea întoarcerii venoase şi a rezistenţei arteriale sistemice, deci a postsarcinii ventriculare, accentuează în intensitate majoritatea suflurilor, cu excepţia celor din cardiomiopatia hipertrofică şi regurgitarea mitrală datorată prolapsului de valvă mitrală, care adesea scad în intensitate. Efortul izometric submaximal, prin creşterea presiunii arteriale sistemice şi a frecvenţei cardiace, accentuează suflul de insuficienţă mitrală, insuficienţă aortică şi stenoză mitrală şi scade de obicei intensitatea suflului de stenoză aortică sau CMH. Unele manevre farmacologice, cum ar fi inhalarea de nitrit de amil, care scade presiunea arterială sistemică şi creşte fluxul sanguin, creşte în intensitate suflurile din stenozele valvulare şi scade în intensitate suflurile din insuficienţa aortică şi insuficienţa mitrală. Obstrucţia arterială temporară, prin umflarea unor manşete la ambele braţe cu o presiune cu 20 mmHg (2,66 kPa) mai mare decât tensiunea arterială

sistolică timp de 5 secunde, duce la intensificarea suflurilor de regurgitare ale cordului stâng; metoda poate fi aplicată la aproape toţi pacienţii şi nu necesită administrarea de medicamente.

Suflurile sistolice

Suflurile sistolice sunt clasificate în funcţie de momentele de debut şi încheiere, în sufluri mezosistolice, holosistolice, protosistolice sau telesistolice. Un suflu mezosistolic începe după zgomotul unu şi se termină înaintea zgomotului doi, la o distanţă perceptibilă. Încheierea unui suflu sistolic trebuie să fie corelată cu componenta corespunzătoare a zgomotului doi. Astfel, suflurile mezosistolice cu origine la nivelul inimii stângi se termină înainte de componenta aortică a zgomotului doi, iar suflurile mezosistolice cu origine la nivelul inimii drepte se încheie înainte de componenta pulmonară a zgomotului doi. Un suflu holositolic începe odată cu zgomotul unu, ocupă toată sistola şi se încheie cu zgomotul doi. Suflurile holosistolice cu origine la nivelul inimii stângi se încheie la componenta aortică a zgomotului doi, iar suflurile holosistolice cu origine la nivelul inimii drepte se termină la componenta pulmonară a zgomotului doi.

Termenul de "suflu sistolic de regurgitare", atribuit de obicei suflurilor ce ocupă toată sistola, nu mai este utilizat deoarece "regurgitarea" poate fi însoţită de sufluri holosistolice, ezosistolice, protosistolice sau telesistolice. În mod similar, trebuie să se renunţe la termenul de "suflu sistolic de ejecţie", atribuit iniţial suflurilor mezosistolice, deoarece suflurile mezosistolice nu se datorează în mod obligatoriu ejecţiei.

Suflurile holosistolice (pansistolice) sunt produse de trecerea fluxului sanguin între două cavităţi între care există, pe toată durata sistolei, o diferenţă de presiune importantă, aşa cum ar fi între ventriculul stâng şi fie atriul stâng, fie ventriculul drept. Gradientul presional apare la debutul contracţiei şi durează până când relaxarea este aproape completă. În consecinţă, suflurile holosistolice încep înaintea ejecţiei aortice, iar în zona de auscultaţie maximă încep cu Z1 şi se termină după Z2. Sufluri holosistolice se întâlnesc în insuficienţa mitrală sau tricuspidiană, DSV şi, în anumite circumstanţe, în şunturile aorto-pulmonare. Deşi suflul tipic de insuficienţă mitrală de tonalitate înaltă se întinde de obicei pe toată durata sistolei, forma sa poate fi variabilă. Suflurile pansistolice din insuficienţa mitrală şi DSV se accentuează la efort şi scad în intensitate prin inhalarea de nitrit de amil, care scade presiunea sistolică a VS. Suflul de insuficienţă tricuspidiană asociată hipertensiunii pulmonare este holosistolic şi adesea se accentuează în inspir. Nu toţi pacienţii cu insuficienţă mitrală sau insuficienţă tricuspidiană sau DSV au sufluri holosistolice. Adesea, jetul mic de regurgitaţie valvulară, detectat prin metoda Doppler color, nu se însoţeşte de un suflu perceptibil în ciuda unei ascultaţii atente. Aceste jeturi regurgitante de obicei nu au semnificaţie patologică.

Suflurile mezosistolice, denumite şi *sufluri sistolice de ejecţie*, cu formă crescendo-descrescendo, se produc la ejecţia sângelui prin tractul de golire aortic sau pulmonar. Suflul debutează imediat după Z1, când presiunea ventriculară creşte suficient pentru a deschide valvele semilunare. Pe măsură ce ejecţia creşte, suflul se accentuează, iar când ejecţia scade, suflul diminuează în intensitate. Suflul se termină înainte ca presiunea ventriculară să scadă atât de mult, încât să permită închiderea valvelor aortice sau pulmonare. În prezenţa unor valve semilunare normale, creşterea vitezei fluxului sanguin, aşa cum se întâmplă în stările cu debit cardiac crescut, ejecţia sângelui într-un vas dilatat situat după valvă sau transmisia exagerată a sunetelor printr-un perete toracic subţire pot fi responsabile de producerea acestor sufluri. Majoritatea suflurilor funcţionale, benigne, sunt mezosistolice şi îşi au originea în tractul de ieşire al pulmonarei. Stenozele valvulare sau subvalvulare ale ambilor ventriculi pot genera, de asemenea, sufluri mezosistolice, a căror intensitate se corelează cu fluxul sanguin. Suflul din stenoza aortică reprezintă prototipul suflului mezosistolic al cordului stâng. Localizarea şi iradierea suflului sunt influenţate de direcţia jetului cu viteză mare de la nivelul rădăcinii aortei. În *stenoza aortică valvulară*, suflul este de obicei maximal în spaţiul II intercostal drept, cu iradiere spre gât. În *stenoza aortică supravalvulară*, suflul poate fi mai intens, chiar de tonalitate mai înaltă, cu o iradiere dominantă spre artera carotidă dreaptă. În CMH, suflul mezosistolic îşi are originea în interiorul

cavităţii VS şi are maximum pe marginea stângă a porţiunii inferioare a sternului şi la apex, cu o iradiere relativ redusă spre carotide. Când valva aortică este imobilă (calcificată), componenta A2 a Z2 poate fi slabă sau chiar imperceptibilă, aşa încât lungimea şi configuraţia suflului sunt greu de determinat. Suflurile mezosistolice apar, de asemenea, la pacienţii cu insuficienţă mitrală sau, mai rar, la cei cu insuficienţă tricuspidiană prin disfuncţie de muşchi papilar. Astfel de sufluri de insuficienţă mitrală sunt adesea confundate cu cele aortice, mai ales la vârstnici.

Vârsta pacientului şi aria de intensitate maximă a suflurilor mezosistolice ajută la stabilirea semnificaţiei lor. Astfel, un suflu mezosistolic slab sau de intensitate medie, care se percepe numai în aria pulmonară, la un tânăr cu torace subţire şi flux sanguin cu velocitate crescută, nu are de obicei nici o semnificaţie clinică, în vreme ce un suflu mai intens în aria aortei poate indica o stenoză aortică congenitală. La vârstnici, suflurile la pulmonară sunt rare, în timp ce suflurile aortice sunt frecvente şi pot fi datorate dilatării aortei, stenozei aortice valvulare severe sau unor deformări nestenozante (scleroza) ale valvelor aortice. Suflurile mezosistolice aortice şi pulmonare se accentuează după inhalarea de nitrit de amil şi în timpul ciclului cardiac ce urmează unei extrasistole ventriculare, în vreme ce suflul de insuficienţă mitrală rămâne neschimbat sau diminuă.

Suflurile sistolice aortice scad în intensitate la creşterea impedanţei aortice, cum ar fi după administrarea intravenoasă de fenilefrină. Ecografia cardiacă sau cateterismul cardiac pot fi necesare în diferenţierea unui suflu funcţional intens de un suflu datorat unei stenoze congenitale sau dobândite a valvelor semilunare.

Suflurile protosistolice încep odată cu Z1 şi se termină în mezosistolă. În *DSV larg cu hipertensiune pulmonară*, şuntul de la sfârşitul sistolei devine mic sau chiar lipseşte, astfel încât rezultă un suflu protosistolic. Un suflu asemănător poate apărea într-un *DSV mic*, *muscular*, prin oprirea sunetului în telesistolă. Un suflu protosistolic este o caracteristică a *insuficienţei tricuspidiene în absenţa HTP*. Acest tip de leziune se întâlneşte în sindromul de dependenţă la droguri cu endocardită infecţioasă, la care unda *v* amplă de regurgitare în atriul drept atinge nivelul presiunii normale din ventriculul drept la sfârşitul sistolei, limitând întinderea suflului la protosistolă. La pacienţii cu regurgitare mitrală acută într-un atriu stâng necompliant şi undă *v* amplă se evidenţiază un suflu intens protosistolic, care diminuă în intensitate pe măsură ce gradientul de presiune dintre VS şi AS scade în telesistolă.

Suflurile telesistolice sunt de intensitate slabă sau moderată, sufluri apicale de tonalitate înaltă care debutează după instalarea ejecţiei şi nu maschează nici unul dintre zgomotele cordului. Aceste sufluri sunt corelate probabil cu disfuncţia muşchilor papilari din infarctul sau ischemia acestor muşchi, sau prin alterarea geometriei lor într-un ventricul stâng dilatat. Ele pot apărea numai în timpul crizei anginoase şi sunt obişnuite la pacienţii cu infarct sau cu afectare miocardică difuză. Suflurile telesistolice precedate de clicuri mezosistolice se întâlnesc în insuficienţa mitrală telesistolică din prolapsul de valvă mitrală.

Sufluri sistolice arteriale

Suflurile sistolice pot avea originea la nivelul arterelor normale din punct de vedere anatomic în prezenţa unui flux normal sau crescut, sau la nivelul artereloranormale datorita tortuozităţilor sau îngustării lumenului arterial. Detectarea unui suflu sistolc arterial necesită ascultarea unor sedii nonprecordiale. Corelarea cu zgomotul unu şi zgomotul doi este imprecisă deoarece suflurile iau naştere la distanţe variabile faţă de cord. Totuşi suflurile arteriale sunt eminamente sistolice şi tind să aibă o configuraţie crescendo-descrescendo ce reflectă creşterea şi scăderea fluxului arterial pulsatil.

"Suflul sistolc supraclavicular", audibil frecvent la copii şi adolescenţi, se crede că ia naştere la nivelul originii din aorta a arterelor brahiocefalice mari, normale. Configuraţia acestor sufluri este crescendo-descrescendo, debutul este brusc, durata este scurtă, iar intensitatea poate fi uneori surprinzător de puternică, cu iradiere dincolo de clavicule. Suflurile sistolice supraclaviculare normale scad în intensitate sau dispar ca răspuns la hiperextensia umerilor.

O cauza de suflu sistolic arterial întâlnită mai frecvent la adulţi este reprezentată de stenoza aterosclerotică a unei carotide, a unei subclavii sau ileofemurale. O situaţie specială se înregistrează la nivelul "artefactului de compresie" ce poate fi indus la nivelul arterei femurale în prezenţa insuficienţei aortice. Atunci când artera femurală este comprimată moderat cu ajutorul stetoscopului, se generează un suflu arterial sistolic. Continuarea compresiei cu o intensitate mai mare determină persistenţa suflului şi în diastolă, acest semn fiind descris şi de Duroziez în 1861.

În cazul coarctaţiei de aortă, se poate percepe în regiunea interscapulovertebralî un suflu sistolic arterial. Ocazional, la nou-născuţi se poate auzi un suflu sistolic arterial tranzitor cu origine la nivelul arterei pulmonare şi a ramurilor sale, datorat angularii şi nonconcordanţei de dimensiuni între trunchiul pulmonar şi ramurile sale, context ce generează un flux sistolic turbulent. Aceste sufluri inocente dispar odată cu maturizarea patului vascular, de obicei în primele săptămâni sau luni de viaţa. Sufluri sistolice arteriale pulmonare similare sau chiar identice apar la sediul unei stenoze congenitale a arterei pulmonare sau ramurilor sale. Rareori, un suflu sistolic arterial pulmonar este generat de către îngustarea lumenului arterial în urma unei embolii pulmonare.

Elemente sugestive pentru un suflu fiziologic:

-suflu protosistolic sau mezosistolic (durata scurta)
- caracter de ejecţie (romboid)
- timbru fin, muzical sau vibrator, tonalitate joasă sau medie
- intensitate<II, se intensifică la efort, se modifică cu poziţia, dar nu şi cu respiraţia
- iradiere- minimă sau absentă (sufluri localizate)
- zgomot II dedublat fiziologic
- fără alte zgomote sau click- uri
- şoc apexian normal
- fără freamat
- puls periferic normal
- fără malformaţii extracardiace sau modificări obiective sugestive pentru un anumit sindrom (Down, Marfan, etc)
- pacient asimptomatic
- fără modificări radiologice sau EKG

Elemente sugestive pentru un suflu patologic:

- suflu pansistolic, telesistolic, diastolic sau sistolico- diastolic (durată mai lungă)
- intensitate>III; se aude în toate poziţiile
- timbru aspru, caracter suflant
- zgomotul 2 modificat (accentuat sau unic)
- zgomotul 4 prezent
- click-uri
- cianoză
- manifestări de insuficienţă cardiacă
- modificări ale TA
- modificări radiologice şi/sau EKG

Sufluri fiziologice:

1. Suflul Still

- este mezodiastolic, localizat în spaţiul IV-V intercostal stâng, pe marginea stângă a sternului şi la apex. De obicei este de grad <3 romboid; se atenuează în poziţia şezând. Are tonalitate joasă, timbru vibrator sau muzical; nu iradiază.

2. Suflul de ejecţie pulmonar

- este un suflu sistolic, localizat în spaţiul II intercostal stâng, parasternal; romboid; intensitatea scade în poziţia şezand; are tonalitate medie/înaltă şi timbru fin; nu iradiază; se însoţeşte de dedublare fiziologică a zgomotului 2.

3. Suflul de stenoză arterială pulmonară fisiologică

- este un suflu sistolic audibil pe toata aria precordială, romboid, cu tonalitate medie, timbru fin, întâlnit în primele 4-6 luni de viaţă.

4. Suflul carotidian supraclavicular

- este un suflu sistolic localizat la baza gâtului, a cărui intensitate scade la compresiunea carotidei; are tonalitate medie, timbru aspru, rugos; nu iradiază.

5. Alte sufluri fiziologice:

- sufluri hemice: anemie, febră
- suflurile atleţilor.

Toate situaţiile care cresc debitul cardiac (hipertiroidism, sarcină, anemie, emoţii, febră, HTA, fistulă arterio-venoasă, blocuri cardiace) accentuează intensitatea suflurilor fiziologice.

Sufluri sistolice patologice:

1. Defectul septal atrial

- suflu sistolic în focarul pulmonarei, romboid
- zgomot II dedublat fix
- eventual suflu mezodiastolic
- eventual cardiomegalie, dilatarea arterei pulmonare, hipervascularizaţie pulmonară
- deviaţie axială dreaptă (DSA ostium secundum) sau stângă (DSA ostium pprimum), HVD moderată

2. Defectul septal ventricular

- suflu holosistolic, mezocardiac, grad≥3, în platou, aspru
- eventual suflu mezodiastolic apical
- eventual semen şi simptome de insuficienţă cardiacă
- eventual cardiomegalie, hipervascularizaţie pulmonară
- HAS, HVS sau biventriculară

3. Canalul atrioventricular comun

- suflu holosistolic prezent după vârsta de 4-6 săptămâni; timbru mai puţin aspru comparativ cu cel din DSV izolat
- zgomotul 2 dedublat şi accentuat; suflu diastolic apexian
- eventual semne şi simptome de insuficienţă cardiacă
- eventual cardiomegalie, hipervascularizaţie pulmonară
- deviaţie axială stângă, eventual BAV grad I, HVD, HVS sau hipertrofie biventriculară

4. Coarctaţia de aortă

- suflu sistolic cu localizare variabilă, rareori peste gradul III, romboid
- puls femural diminuat şi întârziat; HTA la nivelul mebrelor superioare
- aorta dilatată, eventual cardiomegalie; vascularizaţie pulmonară normală
- HVS

5. Stenoză aortică valvulară

- suflu sistolic în focarul aortei, grad >III, romboid; timbru aspru
- click de ejectie sistolic apical; puls diminuat; eventual semne şi simptome de insuficienţă cardiacă
- eventual cardiomegalie; vascularizaţie pulmonară normală
- HVS

6. Stenoză pulmonară valulară

- suflu sistolic în focarul pulmonarei, grad ≥III, rombid, cu iradiere interscapulovertebrală
- eventual cianoză, eventual clic de ejecţie; zgomot 2 larg dedublat; diminuarea componentei pulmonare a zgomotului 2.
- eventual cardiomegalie; vascularizaţie pulmonară normală sau diminuată
- HVS

Suflurile diastolice

Suflurile protodiastolice încep concomitent sau imediat după Z2, îndată ce presiunea intraventriculară devine mai mică decât cea din aortă sau artera pulmonară. Suflurile de tonalitate înaltă de insuficienţă aortică sau insuficienţă pulmonară datorată HTP sunt de regulă de tip descrescendo, deoarece se produce o scădere progresivă a volumului sau vitezei regurgitării în timpul diastolei. Suflurile slabe, ascuţite, de insuficienţă aortică se aud cu dificultate dacă nu sunt căutate intenţionat, prin aplicarea fermă a stetoscopului de-a lungul marginii stângi a sternului, în porţiunea sa mijlocie, cu pacientul în poziţie şezând, aplecat înainte şi cu respiraţia oprită în expir maxim. Suflul diastolic de insuficienţă aortică este accentuat de o creştere bruscă a presiunii arteriale, aşa cum se întâmplă în timpul eforturilor izometrice submaximale; el diminuă în cazul scăderii presiunii arteriale prin inhalarea nitritului de amil. Suflul diastolic din insuficienţa pulmonară congenitală fără HTP este de tonalitate joasă spre medie. Debutul acestui suflu este mai tardiv, deoarece la începutul închiderii valvei pulmonare fluxul regurgitat este minim, gradientul presional care generează regurgitarea fiind neglijabil în acel moment.

Suflurile mezodiastolice provin de obicei de la valvele atrioventriculare , debutând la începutul umplerii ventriculare, şi sunt datorate disproporţiei dintre mărimea orificiului valvular şi viteza fluxului sanguin. Astfel de sufluri pot fi uneori intense (grad III), în ciuda unei stenoze valvulare atrioventriculare largi, situaţie în care există un flux sanguin

normal sau crescut. Suflul poate fi slab sau chiar absent în ciuda unei stenoze severe, atunci când debitul cardiac este mult redus. În cazul unei stenoze strânse, suflul diastolic se prelungeşte, durata suflului fiind un indicator mai bun al severităţii stenozei, decât intensitatea acestuia.

Suflul mezodiasistolic de **stenoză mitrală** cu tonalitate joasă apare în mod caracteristic după clacmentul de deschidere a mitralei. El trebuie căutat plasând pâlnia stetoscopului la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng. Adesea, suflul de stenoză mitrală apare numai la apexul VS şi poate creşte în intensitate în timpul unui efort uşor sau prin inhalarea de nitrit de amil. În stenoza tricuspidiană, suflul mezodiastolic se localizează într-o arie relativ limitată de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului şi se accentuează în inspir.

Suflurile mezodiastolice pot apărea la valva mitrală în **defectul septal ventricular**, **persistenţa de canal arterial** sau **insuficienţa mitrală**, şi la valva tricuspidă în **defectul septal atrial** sau **insuficienţa tricuspidiană**. Aceste sufluri se datorează fluxului crescut transmitral/tricuspidian, debutează de obicei după un Z3 şi apar în şunturile mari stânga-dreapta sau în insuficienţele valvulare atrioventriculare severe. Uneori poate fi ascultat un suflu slab mezodiastolic la pacienţii cu reumatism articular acut (suflu Carey-Coombs). Acesta a fost atribuit inflamaţiei cuspelor mitrale sau unui flux sanguin crescut în atriul stâng, consecinţă a insuficienţei mitrale.

În **insuficienţa mitrală acută severă**, presiunea diastolică în ventriculul stâng poate depăşi presiunea în atriul stâng, ducând la apariţia unui suflu mezodiastolic ce exprimă o „insuficienţă mitrală diastolică“. În insuficienţa aortică cronică severă suflul este de cele mai multe ori prezent, fie mezodiastolic, fie presistolic (suflul Austin Flint). Acest suflu pare că îşi are originea la nivelul valvei mitrale anterioare, atunci când fluxul sanguin intră în ventriculul stâng simultan din aortă şi atriul stâng.

Suflurile presistolice debutează în timpul perioadei de umplere ventriculară care urmează contracţiei atriale şi, prin urmare, apar în ritm sinusal. Sunt datorate de obicei stenozării valvelor atrioventriculare şi au aceleşi caracter uruitor ca şi suflurile mezodiastolice, dar sunt de obicei crescendo, atingând maximum de intensitate odată cu Z1. Suflul presistolic corespunde prezenţei unui gradient atrioventricular, care poate fi minim până în momentul contracţiei atriului drept sau atriului stâng. La pacienţii cu stenoză tricuspidiană şi ritm sinusal, suflul presistolic este un element mai caracteristic decât suflul mezodiastolic.

Mixomul atrial drept sau stâng poate produce ocazional atât sufluri mezodiastolice cât şi presistolice, care sunt asemănătoare cu cele din stenoză mitrală sau stenoză tricuspidă.

Suflurile continue încep în sistolă, au maximum lângă Z2 şi cuprind o parte sau toată diastola. Aceste sufluri rezultă ca urmare a unei comunicări permanente între zone de presiune crescută şi zone de presiune scăzută, care persistă la sfârşitul sistolei şi începutul diastolei.

Persistenţa canalului arterial produce un suflu continuu atât timp cât presiunea în artera pulmonară este mai mică decât cea din aortă. Suflul se intensifică prin creşterea presiunii arteriale sistemice şi diminuă prin inhalare de nitrit de amil. Odată cu apariţia HTP componenta diastolică a suflului poate să dispară, acesta rămânând prezent doar în sistolă. Prezenţa unui suflu continuu în defectele aorto-pulmonare septale este neobişnuită, deoarece această malformaţie se asociază cu HTP severă. Unele anastomoze chirurgicale, de tip subclavie-artera pulmonară, duc la sufluri asemănătoare cu cel din persistenţa de canal arterial.

Suflurile continue pot apărea în *fistulele arteriovenoase sistemice* sau *coronariene*, congenitale sau dobândite, originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară şi comunicări între *sinusul Valsalva* şi *cordul drept*. De asemenea, ele pot apărea la pacienţi cu un mic defect septal atrial, dar cu presiune crescută în atriul stâng. Suflul din *fistula arteriovenoasă pulmonară* poate fi continuu, dar de obicei este doar sistolic. Pot apărea sufluri continue şi în cazurile de perturbare a fluxului sanguin normal în arterele sistemice (de exemplu renale) sau pulmonare îngustate, când persistă diferenţe marcate de presiune între cele două părţi ale segmentului îngustat.

Suflurile continue pot fi întâlnite în zona spatelui în *coarctaţia de aortă*; *embolismul pulmonar* poate produce sufluri continue la nivelul vaselor parţial ocluzionate.

În arterele nestenozate se pot produce sufluri continue datorită trecerii rapide a sângelui printr-un vas cu traiect sinuos. Astfel de sufluri apar în mod caracteristic în circulaţia arterială bronşică colaterală, la pacienţii cianotici cu obstacol sever la nivelul tractului de ieşire al pulmonarei. „Suflul mamar“, un suflu inocent auzit la nivelul sânilor gravidelor de ultim trimestru şi imediat postpartum, poate fi sistolic sau continuu.

Murmurul venos cervical este un suflu continuu decelabil de obicei în porţiunea medială a fosei supraclaviculare drepte, la pacienţii aflaţi în poziţie ortostatică. Murmurul este mai intens în timpul diastolei şi poate fi oprit dintr-o dată prin comprimarea digitală a venei jugulare interne ipsilaterale.

Transmiterea unui murmur venos mai intens în zonele subclaviculare poate duce la un diagnostic eronat de canal arterial persistent.

Sufluri continue:

1. Persistenţa de canal arterial

-suflu sistolo-diastolic în focarul pulmonarei, romboid, cu maxim de intensitate ce coincide cu zgomotul 2

-puls “săltăreţ”, click-uri sistolice multiple, eventual semen şi simptome de insuficienţă cardiacă

-eventual cardiomegalie, hipervascularizaţie pulmonară

-HVS sau hipertrofie biventriculară

BIBLIOGRAFIE

1. Crawford MH: *Examination of the Heart*, Part 2: *Inspection and Palpation of Venous and Arterial Pulses*. Chicago, American Heart Association, 1990
2. Eilen SD et al: Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. Ann Intern Med 99:628, 1983
3. Ewy GA: The abdominojugular test: Technique and hemodynamic correlates. Ann Intern Med 109:456, 1988
4. Grewe K et al: Differentiation of cardiac murmurs by auscultation. Curr Probl Cardiol 13(10):699, 1988
5. Lembo NJ et al: Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med 318:1572, 1988
6. Perloff JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1990
7. Perloff JK: Physical examination of the heart and circulation, în *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 15-52
8. Braunwald E: Physical examination of the heart and circulation, în *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders,1997, pp 15-52
9. Shaver JA: Cardiac auscultation: A cost-effective diagnostic skill. Curr Probl Cardiol 20(7):441, 1995
10. A Fauci, E. Braunwald, K. Isselbacher. Harrison. Principiile medicinei interne. Ed. Teora 2001:1364-1366
11. Braunwald. Heart Disease. Tratat de Boli Cardio-vasculare, vol.1. Ed. MAST, 2000:35-40
12. S. Man, M. Nanulescu. Pediatrie practica. Ed. Bisoprint, 2006:119-127

VII.4. ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ LA COPIL

ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Electrocardiograma la copil este folosită pentru o varietate de motive, cum ar fi sincopa, durerea precordiala, ingestia unor toxice, suspectarea unor aritmii, sau ca parte a evaluării iniţiale a unor malformaţii congenitale de cord.

Există posibilitatea existenţei unor erori de interpretare datorită lipsei de experinţă a personalului sau datorită naturii dinamice a electrocardiogramei la copil.

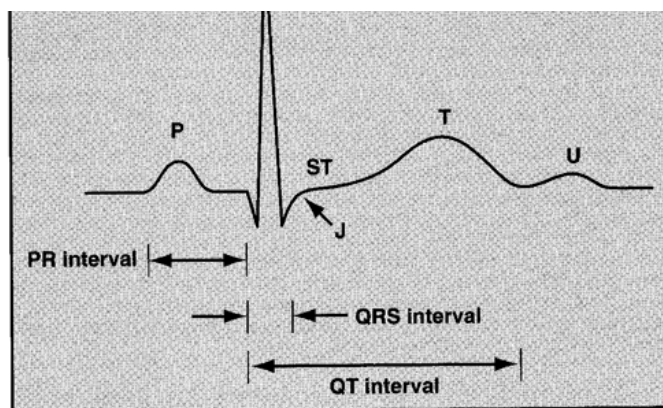


Fig.1: Unda EKG idealizată pentru reprezentarea undelor şi intervalelor constituente.

Interpretarea traseului EKG la copil depinde mult de vârsta pacientului. Traseul EKG suferă modificări dramatice în copilărie, mai ales în perioada de sugar. Multe dintre aceste modificări reflectă dominanţa anatomică a ventriculului drept în perioada neonatală. La naştere, pereţii ventriculului drept sunt groşi datorită presiunii arteriale pulmonare crescute în utero. O dată cu scăderea acestei presiuni o dată cu vârsta, stressul parietal şi grosimea peretelui ventriculului drept scad până când presiunea în ventriculul drept o aproximează pe cea de la adult, acest lucru întâmplându-se tipic la vârsta de 6 luni. Acest lucru a dus la necesitatea elaborării unor norme de citire a traseului EKG în funcţie de vârstă.

Frecvenţa cardiacă este cea mai evidentă manifestare a variabilităţii legate de vârstă a traseului EKG la copil. Frecvenţa cardiacă medie normala pentru copii cu vârsta între 1 şi 6 luni este de 125-145 bătăi/minut, iar frecvenţa cardiacă de repaus a adultului (aproximativ 80 bătăi/minut) nu este atinsă până în adolescenţă. Aceste modificări pot fi explicate prin creşterea gradată a tonusului vagal ce însoţeşte înaintarea în vârstă. În plus, copiii pot fi anxiosi în timpul înregistrării traseului EKG, ceea ce determină o creştere artificială a frecvenţei cardiace.

Limitele inregistrării EKG la copil:

1. Modificări legate de vârstă- nu se poate aplica un singur set de criterii pentru toate vârstele
2. Criteriile de evaluare a dimensiunilor cavităţilor sunt aceleaşi cu cele de la adult
3. Sensibilitate scăzută (un DSV larg poate să nu determine presiuni crescute în VS)
4. Absenţa unor ghiduri de plasare adecvată a electrozilor pe piept

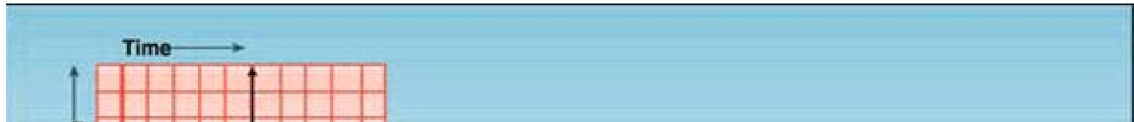
5. Interpretarea necesită experienţă; nu există nomograme pentru diferite vârste
6. Malformaţiile congenitale de cord pot avea extrem de puţine modificări EKG specifice

Noţiuni esenţiale de înregistrare şi interpretare

În unele cazuri de malformaţie congenitală de cord poate fi necesară şi plasarea electrozilor V3R şi V4R.

Plasarea electrozilor trebuie să fie mai proximală la copil, pentru a evita artefactele legate de mişcarea membrelor.

Standard: 10 mm/mV.



Fiecare pătrat mic are latura de 1 mm, iar fiecare pătrat mare are latura de 5 mm.

Fiecare pătrat mare reprezintă 0,04 sec, iar fiecare pătrat mare reprezintă 0,20 sec.

Intervalele se măsoară manual.

Ce reprezintă fiecare undă?

Unda P reprezintă depolarizarea atrială, respectiv tipul necesar impulsului electric să se răspândească de la nodulul sino-atrial prin musculatura atrială. Această undă precede complexul QRS şi este cel mai bine vizibilă în derivaţia DII

Axa: 0-90

Pozitivă în DI şi AVF

Intervalul PR reprezintă timpul necesar impulsului electric să traverseze distanţa de la atrii la fibrele Purkinje prin nodulul atrio-ventricular, fasciculul His şi ramurile acestuia.

Acesta se măsoară de la începutul undei P la începutul complexului QRS.

Intervalul PR este plan.

Unda Q reprezintă depolarizarea septului interventricular.

Axa: 180-270 grade

Negativă în D1 şi AVF

Undele R şi S- depolarizarea ventriculilor

Axa: 0-90 grade

Complexul QRS urmează intervalului PR şi constă din 3 unde: unda Q, unda R şi unda S.

Unda Q este localizată la începutul complexului şi poate fi prezentă sau nu. Unda R este prima deflexiune pozitivă a complexului şi este urmată de unda S, care este o deflexiune negativă.

Unda R reprezintă depolarizarea ventriculilor, iar unda S- depolarizarea bazei cordului

Unda R are o axă de 0-90 grade, iar S- 180-270 grade.

Intervalul QT se extinde de la începutul complexului QRS la sfârşitul undei T şi reprezintă timpul necesar depolarizării şi repolarizării ventriculare. Acest interval poate fi măsurat într-o manieră optimă în derivaţiile DII, V5 şi V6.

Intervalul QT corectat poate fi calculat folosind formula lui Bazett:

QTc = QT interval / Ö RR

Unda T reprezintă repolarizarea ventriculară şi urmează undei S şi segmentului ST.

Uneori este vizibilă şi unda U, care urmează undei T şi reprezintă repolarizarea fibrelor His şi Purkinje.

Calcularea frecvenţei cardiace

Frecvenţa cardiaca = 1500/numărul de pătrăţele dintr-un interval R-R:

1: 300 mpm

2: 150 bpm

3: 100 bpm

4: 70 bpm

5: 60 bpm

La copii, debitul cardiac este determinat în primul rând de frecvenţa cardiacă, şi nu de volumul bătaie. O dată cu înaintarea în vârstă, FC scade pe măsură ce ventriculii se maturează, şi volumul bataie câstigă un rol mai important în realizarea debitului cardiac.

La pacienţii cu frecvenţa cardiacă în afara intervalului normal pentru vârstă trebuie exclusă prezenţa aritmiilor.

Valori normale

Axa	FC	Axa QRS	Interval PR	Interval QRS	R în V1 mm	S în V1 mm	R în V6 mm	S în V6 mm
Prima săptămână	90-160	60-180	0.08-0.15	0.03-0.08	5-26	0-23	0-12	0-10
1-3 săptămâni	100-180	45-160	0.08-0.15	0.03-0.08	3-21	0-16	2-16	0-10
1-2 luni	120-180	30-135	0.08-0.15	0.03-0.08	3-18	0-15	5-21	0-10
3-5 luni	105-185	0-135	0.08-0.15	0.03-0.08	3-20	0-15	6-22	0-10
6-11 luni	110-170	0-135	0.07-0.16	0.03-0.08	2-20	0.5-20	6-23	0-7
1-2 luni	90-165	0-110	0.08-0.16	0.03-0.08	2-18	0.5-21	6-23	0-7
3-4 luni	70-140	0-110	0.09-0.17	0.04-0.08	1-18	0.5-21	4-24	0-5
5-7 luni	65-140	0-110	0.09-0.17	0.04-0.08	0.5-14	0.5-24	4-26	0-4
8-11 luni	60-130	-15-110	0.09-0.17	0.04-0.09	0-14	0.5-25	4-25	0-4
12-15 luni	65-130	-15-110	0.09-0.18	0.04-0.09	0-14	0.5-21	4-25	0-4

> 16 luni	50-120	-15-110	0.12-0.20	0.05-0.10	0-14	0.5-23	4-21	0-4

Calcularea intervalului QTc

QT / FC	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
50	**0.18**	**0.23**	**0.27**	**0.32**	**0.37**	**0.41**	**0.46**
52	**0.19**	**0.23**	**0.28**	**0.32**	**0.37**	**0.42**	**0.46**
54	**0.19**	**0.23**	**0.28**	**0.33**	**0.38**	**0.42**	**0.47**
56	**0.19**	**0.24**	**0.29**	**0.34**	**0.38**	**0.43**	**0.48**
58	**0.20**	**0.24**	**0.29**	**0.34**	**0.39**	**0.44**	**0.49**
60	**0.20**	**0.25**	**0.30**	**0.35**	**0.40**	**0.45**	**0.50**
63	**0.21**	**0.25**	**0.31**	**0.36**	**0.41**	**0.46**	**0.51**
66	**0.21**	**0.26**	**0.31**	**0.36**	**0.42**	**0.47**	**0.52**
68	**0.22**	**0.26**	**0.32**	**0.37**	**0.43**	**0.48**	**0.53**
71	**0.22**	**0.27**	**0.33**	**0.38**	**0.44**	**0.49**	**0.55**
75	**0.23**	**0.27**	**0.34**	**0.39**	**0.45**	**0.51**	**0.56**
79	**0.24**	**0.28**	**0.34**	**0.40**	**0.46**	**0.52**	**0.57**
83	**0.24**	**0.29**	**0.35**	**0.41**	**0.47**	**0.53**	**0.69**
88	**0.25**	**0.29**	**0.36**	**0.43**	**0.49**	**0.55**	**0.61**
94	**0.26**	**0.30**	**0.38**	**0.44**	**0.50**	**0.56**	**0.63**
100	**0.27**	**0.31**	**0.39**	**0.45**	**0.52**	**0.58**	**0.65**
107	**0.28**	**0.32**	**0.40**	**0.47**	**0.53**	**0.60**	**0.67**
115	**0.28**	**0.35**	**0.42**	**0.49**	**0.55**	**0.63**	**0.69**
125	**0.29**	**0.36**	**0.43**	**0.51**	**0.58**	**0.65**	**0.72**
136	**0.30**	**0.38**	**0.45**	**0.53**	**0.60**	**0.68**	**0.75**
150	**0.32**	**0.40**	**0.47**	**0.56**	**0.63**	**0.71**	**0.79**

Calcularea axei electrice

Axa QRS reprezintă direcţia predominantă a activităţii electrice în timpul depolarizării ventriculare. Axa QRS se poate modifica în cazul în care poziţia cordului este una anormala, în hipertrofiile ventriculare sau în cazul blocurilor de conducere. Deviaţia axială dreaptă se întâlneşte în cazul HVD, emboliei pulmonare, bolilor valvulare, defectelor septale şi hipertensiunii pulmonare.

Deviatia axială stângă se întâlneşte în cazul hipertrofiei ventriculare stângi, dilatării VS, blocului de ram stâng. Cauzele deviaţiei axiale stângi: HTA, stenoză sau insuficienţă aortică, insuficienţă mitrală, defectele de conducere intraventriculară.

Axa complexului QRS se poate modifica în timpul ciclului respirator, dacă ridicarea diafragmului modifică poziţia fiziologică a cordului.

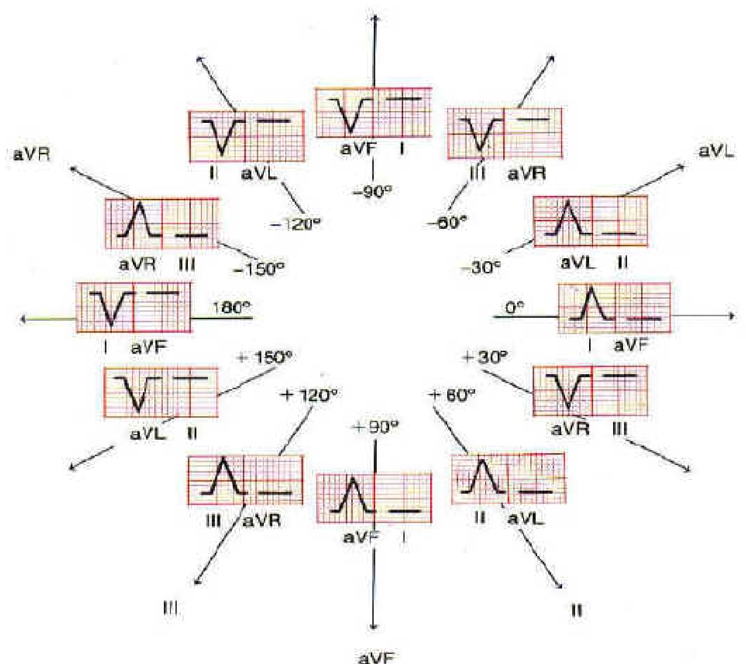
Variaţia axei de la un complex la altul poate fi determinată de modificarea poziţiei cordului la un pacient cu efuziune pericardică.

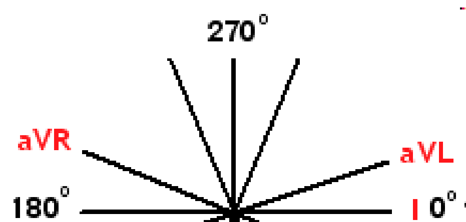
Determinarea axei QRS prin metoda vectorială se face folosind derivaţiile AVF şi DI.

Întâi se determină mărimea şi orientarea complexului QRS în DI scăzând înalţimea undei S din cea a undei R. Ulterior se determină mărimea şi orientarea complexului QRS în AVF în acelaşi mod.

DI corespunde unei axe de 0 grade; deasupra- axa pozitivă, dedesubt- axa negativă.

AXA QRS normală variază între -30 şi +90 grade.
Axa sub -30 grade corespunde deviaţiei axiale stângi.
Axa peste 90 grade corespunde deviaţiei axiale drepte.





D I	aVF	Interpretare	Comentariu
Pozitiv	Pozitiv	Axa normală	Anormal la nou-născuţi şi sugari
Negativ	Pozitiv	Deviatie axială dreaptă	Normal la nou-născuţi şi sugari
Pozitiv	Negativ	Deviatie axială stângă	Anormală la orice vârstă
Negativ	Negativ	Axa nord-vestică	Anormală la orice vârstă

BIBLIOGRAFIE

1.http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/novdec2002/Figure2.htm
2. http://html.rincondelvago.com/estructura-del-musculo-cardiaco.html
3. Dale Dubin. Interpreatea rapida a EKG-urilor. Editura Medicala, 2008:203-243

VII.5. DUREREA CARDIACĂ LA COPIL

C. IORDACHE

Durerea cardiaca este o experienţă senzorială şi emoţională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potenţială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune1.

Elementele care ilustrează fenomenul dureros şi care concură la un diagnostic precis al acestuia sunt: ***calitatea*** (senzaţie de constricţie, greutate, sfredelire, zdrobire, roadere etc.); ***severitatea*** (uşoară, sâcâitoare, intensă, insuportabilă etc.); ***durata*** (acută sau cronică, intermitentă, cu variaţii circadiene sau sezoniere); ***localizarea*** (precisă, vagă, circumscrisă sau generalizată etc.)

Suportul anatomic al durerii cardiaca la copil are trei segmente, şi anume :

- segmentul de recepţie:
- segmentul de conducere;
- segmentul de percepţie;

A. Segmentul de recepţie

Cuprinde receptori pentru durere atât la nivel **somatic**, cât şi la nivel **visceral**. Aceşti receptori, numiţi **nociceptori** sau **receptori noxici**, sunt consideraţi specifici (deşi unii autori contestă aceasta), în timp ce stimulii noxici sunt nespecifici. Receptorii sunt formaţi din terminaţiile libere arborescente ale fibrelor aferente, fie cele subţiri mielinizate, fie cele nemielinizate (Að, respectiv C)

B. Segmentul de conducere

B.1. Transmisia nocicepţiei somatice

Aceasta se realizează prin fibre mielinice subţiri (Að) în proporţie de aproximativ 30%, iar restul prin fibrele de tip C (fibre amielinice) .

Atât nocicepţia superficială, cât şi cea profundă se transmit asemănător.

C. Segmentul de percepţie

Cortexul somato-senzorial

Informaţiile nociceptive primite de la etajele subcorticale sunt proiectate în ariile somato-senzitive principală şi secundară. Au fost identificate grupurile neuronale care răspund exclusiv sau diferenţiat la stimularea nociceptivă din zona cardiaca a corpului, aici realizându-se conştientizarea şi localizarea durerii.

D.Substanţe implicate în procesul algezic

Categoria	Denumirea
Amine	Serotonina Noradrenalina Histamina
Peptide opioide endogene	Enkefaline Beta-endorfine Dinorfine
Aminoacizi	Acetilcolina(Ach) Glutamat Aspartat Gaba Glicina
Neuropeptide	Factorul de creştere nervoasă(NGF) Peptidul legat genetic de calcitonină (CGRP)

Categoria	Denumirea
Kinine	Tahikinine Substanţa P (receptor NK1) Neurokinina A (receptor NK2) Neurokinina B (receptor NK3) Bradikinine (recptor B1 şi B2) Colecistokinina Angiotensina II Oxitocina Somatostatin VIP
Prostaglandine	E F Leucotriene
Metaboliţi	Acid lactic ATP, ADP Ionul de potasiu Oxidul nitric

Evaluarea durerii la copil

Este evident ca, în domeniul pedriatic, astfel de investigaţii sunt legate direct de vârsta şi gradul de dezvoltare al copilului. De aceea, în funcţie de aceste particularităţi, se va ţine seama de următorii factori:

- **parametrii fiziologici** : frecvenţa cardiacă, presiunea arterială, frecvenţa respiratorie, ventilaţia pulmonară, oxigenarea transcutană. Cu această ocazie, au fost raportate şi creşteri ale catecholaminelor, glucagonului, corticosteroizilor.
- **parametrii comportamentali** : ţipetele, grimasele şi iritabilitatea sunt interpretate adecvat de pediatrii cu oarecare experienţă. S-au imaginat diverse scări mai simple sau mai sofisticate, dar există suficiente critici privind selectivitatea acestora.
- **parametrii de relatare directă** : la copiii care pot comunica verbal (peste 18 luni), se preferă această metodă, deşi de regulă aceştia, spontan, oferă informaţii mai ales asupra localizării. Întrebările pediatrului pot aduce informaţii suplimentare preţioase, iar la copiii peste 5 ani, care cunosc sensul cuvintelor şi numerele, se pot folosi scările etalon, cu rezerva limitelor pe care le au şi a faptului că răspunsurile corecte implică un anume nivel cultural atât la copil, cât şi la adult.

Practic, durerea precordială este evaluată ca orice altă afecţiune pediatrică.

Diagnosticul diferenţial al durerii precordiale la copii nu este acelaşi cu cel de la adulţi; Cauze de durere toracică de origine cardio-vasculara la copil pot fi:

- disfuncţie ventriculară ischemică:durere retrosternala,cu senzatie de profunzime a durerii,de constrictie,apasare,tracţiune ce iradiaza tipic la baza gatului,in umeri,pe marginea cubitala a bratului papa la ultimele doua degete-durere în bratara,sau în ceafa,vertex,mandibula;poate fi insotita de sincope,dispnee,palpitatii,paloare;
- cardiomiotrofia hipertrofică obstructivă:durere ce apare la eforturi medii-mari,cu character de apasare,jena precordiala;
- stenoză pulmonară , stenoză aortica,stenoza mitrala severa:junghi sau durere atenuata în spatial interscapulo-vertebral stâng,accentuata de efortul fizic şi de decubitul dorsal;
- prolaps de valva mitrala:discreta jena precordiala sau senzatie de presiune la eforturi fizice mari însoţite de palpitatii;
- infarct miocardic:durere de intensitate mare,descrisa ca strivire,apasare,ca o camasa de plumb,ca o sfasiere a toracelui;

- disecţie de anevrism de aortă:durere vie retrosternala ce iradiaza posterior,aparuta brusc în urma unui efort fizic intens

- amiloidoza vaselor coronare, boala Kawasaki:durere tipica de ischemie miocardica datorita obstruarii lumenului coronarian de catre amiloid,respectiv vasculita;

- condiţii inflamatorii – miocardită, pericardită:durere tenace,accentuata de extensia trunchilui,inspir prof`und,cascat,tuse,deglutitie ce apare în context febril şi se insoteste de frecatura pericardica;

- sindrom postpericardiotomie:durere de tip iritativ,sacaitoare,ce poate ceda la corticoterapie;

- aritmii,tahicardie supraventriculară,tahicardie ventriculară premature:dureri intermitente, însoţite de palpitatii,eventual sincope;

Foarte frecvente la copil sunt şi afecţiuni ale sistemului digestiv,pulmonar ce se manifesta cu durere toracică, cum ar fi:

- Gastrointestinal – corp străin intraesofagian, reflux gastroesofagian:durere ca o arsura epigastrica,aparuta postprandial ce iradiaza toracic anterior;

- Hematologie/Oncologie - tumori, siclemia cu sindrom coronarian acut:dureri tipice de angina pectorala, cu iradiere specifica;

- Infecţii : herpes zoster: durere intense,vie, insotita de arsura pe traiectul unui nerv intercostals; cedeaza pe masura ce se vindeca eruptia veziculara;

- infecţie cu virusul Coxsackie insotita de pleurodinie:durere cu caracter epidemic, intensa, exacerbata de inspirul profound,mişcările trunchiului şi apare în context febril;

- Musculo-scheletal – traumatism musculo-scheletal: durere ce iradiaza în intreg toracele,intensa;se accentueaza la atingerea leziunii;

- Pulmonar – pneumonia:durere sub forma de junghi submamelonar, caracter transfixiant, insotit de polipnee, precedat de frison unicsi urmat de febra;

  o pleurita: durere intensa localizata la baza toracelui-durere în esarfa;

  o pleurezie: durere intense, jenanta, insotita de febra de tip septic,frisoane şi edem al bazei hemitoracelui;

  o pneumotorax/pneumomediastin spontan: durere violenta, instalata brusc în urma unui efort fizic,cu sediul submamelonar sau subscapular, insotita de dispnee cu polipnee şi cianoza;

  o embolism pulmonar: durere sub forma de junghi la nivelul bazei toracelui, de intensitate variabila, insotita de polipnee, cianoza, tahicardie, hipotensiune, anxietate;

- Psihogenic – anxietate, hiperventilaţie, abuz de droguri, depresie, sindrom de somatizare:durere difuza,surda,insotita de simptomele specifice afecţiunii;

- Alte cauze: ginecomastia,dezvoltarea glandelor mamare,iritaţia unui nerv intercostal, artrita coloanei cervicale

Durerea toracică la copil nu relevă întotdeauna o afecţiune cardiacă, deşî apariţia anginei pectorale se asociază în majoritatea cazurilor cu boala cardiacă. Lezarea unor organe interne, cum ar fi cordul, poate avea ca simptome dureri ale braţelor, toracelui anterior şi posterior sau mandibulare, care pot induce în eroare asupra afecţiunii de bază; modul în care se transmite senzaţia dureroasă de la inimă la SNC via măduva spinării nu este pe deplin cunoscut, dar, datorită faptului că aria medulară în care se primesc semnalele dureroase de la cord se află în apropierea ariilor medulare pentru torace şi braţe, se crede că se produce un eflux de semnal de la aria cordului spre ariile învecinate, explicând disconfotul resimţit în braţe şi torace, în afecţiunile cardiace.

Durerea precordială la copil cauzată de un aport insuficient de sânge la inimă, numită ischemie, este diferită de cele descrise mai sus, comparaţiile folosite de către pacienţi fiind de senzaţie de presiune precordială sau “un elefant aşezat pe torace”

Durerile precordiale intense ca o lovitură de pumnal nu sunt tipice pentru angina pectorală sau pentru infarctul miocardic, deşi, din notările anterioare s-a observat că acest tip de durere indică cel mai

frecvent pericardita,ce apare mai des la copii decat IMAc. În schimb, la unele adolescente cu afectare cardiacă s-au notat mai multe simptome atipice, decât cele tipice, cum ar fi : dispnee, oboseală.

Diagnosticul etiologic al durerii toracice la copil se pune cu dificultate , datorită numeroaselor afecţiuni ce o cauzează şi a similitudinii dintre ele. Dacă peretele toracic este sensibil la atingere sau durerea apare în momentul mişcării umărului, a braţului, atunci o afectare musculoscheletică este cel mai frecvent suspectată. Dacă disconfortul toracic se află în directă legătură cu ingestia de alimente, atunci este sugerată o afectare a veziculei biliare. Dar dacă simptomele apar pe stomacul gol, atunci cauza cea mai frecventă este reprezentată de refluxul gastroesofagian sau ulcerul gastric.

Metode de investigare şi tratament

Numeroase tipuri de teste sunt folosite în funcţie de posibilitatea pacientului de a merge pe banda rulantă, în cazul în care EKG-ul a fost anormal.Aceste sunt utile nu doar în diagnosticul bolilor coronariene, dar pot descoperi şi eventualele complicaţii. De exemplu, un EKG anormal şi un test de efort pozitiv ne pot indica incidentele cardiovasculare viitoare, cum ar fi apariţia anginei pectorale. În plus faţă de testul de efort, scanarea nucleară ne arată ariile neperfuzate, ischemiate sau necrozate ale inimii.În mod similar, echocardiografia în timpul testului la efort poate evidenţia arii necontractile ale cordului, tot datorită ischemiei sau unei tumori

Când testul la efort este pozitiv, următorul pas în diagnosticul afectării cardiace este reprezentat de cateterizarea coronariană, cu interpretarea angiogramei. Această procedură invazivă prezintă un risc mic de complicaţii severe. Totuşi, această metodă de investigaţie este cea mai bună, eficientă în diagnosticul lezării cordului

Sensibilitatea localizată la nivelul toracic şi reproducerea durerii la palpare sugerează unul din sindroamele de perete toracic. Sindroamele de perete toracic rezultă în urma traumatismelor, creşterii în greutate, exerciţiilor de tip aerobic sau a altor exerciţii. în ordine descrescătoare a frecvenţei, sindroamele de perete toracic includ costocondrita, sdr.Tietze şi sdr. procesului xifoidian (apendicelui).

Costocondrita este un proces inflamator al cartilajelor costale şi/sau a; articulaţiilor sternale. La copii cu durere pectorală acută/recurentă, costocondrita poate fi diagnosticată într-un procent de 14-79% din cazuri.

Sindromul Tietze este o inflamaţie nonsupurativă a joncţiunii costocondrale. Durerea, care nu iradiază, în general este resimţită în regiunea substernală. Compresiunea pe o joncţiune costocondrală inflamată duce la reapariţia durerii.

Inflamaţia apendicelui xifoid poate determina durere epigastrică sau substernală ce iradiază în gât, în braţe sau în spate. Disconfortul este în mod clasic exacerbat de extensie sau de aplecarea în faţă.

Când durerea este prezentă în zona zoster la copil, ea este puternică, nevralgică. Ea poate iradia şi poate mima foarte bine ca severitate, durerea de origine pleurală sau cardiacă. Cea mai comună localizare pediatrică în zoster este cea toracică.

Durerea pleurală, apărută în gripă, este în mod tipic localizată în piept şi se caracterizează printr-un debut brusc. Durerea este spasmodică, cu durată ce variază de la minute la ore. Durerea poate de intensitate variată, poate fi foarte severă şi se poate asocia cu transpiraţii profuze. Examinarea a relevat câteva zone sensibile de-a lungul suprafeţei peretelui toracic, cu durere musculară francă absentă, dar lipsa febrei a sugerat existenţa altui diagnostic.

Ischemia cardiacă la copil produce durere similară cu cea a adultului. Durerea din angină în copilărie poate fi nespecifică, exprimată ca episoade de iritabilitate ce creste sau nu odată cu alimentaţia. Exerciţiile care produc modificări hemodinamice pot fi slab tolerate şi pot fi exprimate printr-un nivel scăzut de activitate sau respiraţii scurte.

Pacienţii tineri, cu puţine cuvinte în vocabular, descriu durerea la început ca fiind ascutita, puternică. Cei cu un vocabular mai bogat pot descrie durerea lor ca o presiune paroxistică sau ca o senzaţie de constricţie. Durerea anginoasă în pediatrie este în general localizată în zona precordială

substernală. Durerea poate iradia în gât, obraz, extremităţi superioare, spate sau abdomen. Pacienţii cu durere iradiată în umărul stâng au o posibilitate mai mare de a avea o boală cardiacă.

Ritmurile anormale, intermitente sau constante pot determina durere toracică. Durerea poate proveni din creşterea mobilităţii cardiace în cavitatea toracică sau de scăderea concentraţiei de O2 în arterele coronare sau creier. Bradiaritmia determină ameţeli, sincopă parţială sau totală. Tahiaritmia este asociată cu palpitaţii, anxietate şi adesea este precipitată de exerciţiile fizice.

Durerea din angină poate fi cauzată de afecţiuni ale altor structuri cardiace. Cauze cunoscute includ: anomalii ale arterelor coronariene,coarctatia de aorta, stenoza aortica congenitală, prolaps de valvă mitrală. Dintre malformaţiile coronare, originea acestora poate fi alta (provin dintr-un sinus aortic diferit). Anomaliile arterei coronariene drepte tind să fie clinic silenţioase. Simptomele premergatorii pot include sincopa sau durerea precordială în anomalii ale trunchiului arterei coronare stângi. Aceste simptome sunt în general relevate de efort care compromite perfuzia miocardului ventricular stâng. Majoritatea anomaliilor coronariene este diagnosticată în primele luni de viaţă pentru că determină semne şi simptome de insuficienţă ventriculară stenga(IVS).

Coarctaţia preductală sau postductală a aortei poate fi singura structură afectată sau se poate asocia cu alte anomalii structurale. Coarctaţia preductală este în general diagnosticată în copilărie pentru că determină ICC(insuficienta cardiaca congestiva). Coarctaţia postductală poate determina ICC sau poate să nu determine simptome în prima parte a copilăriei. Un pacient cu CoAo ocultă postductală se poate prezenta în urgenţă cu durere pectorală.

Stenoza aortica congenitală poate fi subvalvulară, valvulară sau supravalvulară. Pacienţii cu o obstrucţie severă vor dezvolta o diminuare a funcţiei VS. Dispneea de efort, oboseala, aritmia sau sincopa pot apărea în aceste cazuri. Angina este un simptom mai puţin comun31. SAo valvulară este mai frecvent asociată cu bicuspidia valvei Ao. Va fi ascultat un clicc sistolic cu iradiere la apex şi în aria aortică. Un suflu, sistolic, crescendo-descrescendo de SAo va fi auzit la examenul clinic, cu iradiere cervicală şi la apex. Absenţa suflului sau a clic-ului exclude SAo congenitală.

Durerea pectorală poate fi asociată cu prolaps de valva mitrala. Durerea rezultă din ischemia muşchilor papilari sau a endocardului ventriculului stâng. Mai puţin din ¼ din pacienţii cu această boală prezintă durere fără efort. Un suflu tele-sistolic şi un clic la mijlocul sistolei, perceput în regiunea mitrală sunt caracteristice PVM. Absenţa semnelor la examinare exclude diagnosticul.

Bolile cardiace noninfecţioase apărute în copilărie pot cauza durere pectorală acută/recurentă. Aceste afecţiuni includ stenoze subvalvulare aortice discrete, obstrucţie dinamică subaortică (SAo hipertrofică idiopatică), toxice inhalate, boli inflamatorii (periarterita, RAA, dermatomiozita, LES) şi ateroscleroza.

Absenţa unui suflu de regurgitare aortic exclude o obstrucţie membranoasă subvalvulară. Aici nu există un suflu de obstrucţie subaortică sau istorie familială de moarte subită. Întrucât cardiomiopatia hipertrofică este frecvent familială.

Inhalarea de substanţe chimice, de solvenţi, cleiuri, produşi de tip aerosoli, sau cocaina pot fi asociate cu durerea toracică acută, secundară vasospasmului arterelor coronare sau tahiaritmiilor. Alterarea statusului mental, durerea de cap, ameţelile şi palpitaţiile sunt prezente în urma inhalării de fum chimic(aer conţinând diverse particule chimice). Agitaţia, anxietatea şi neliniştea pot indica un consum ilicit de cocaină.

Câteva boli inflamatorii pot determina durere anginoasă. Boala Kawasaki acută poate determina o uşoară pancardită şi secundar poate cauza anevrism de artere coronare subcardiace. Absenţa acută a febrei exclude diagnosticul. Alte boli inflamatorii asociate cu manifestări cardiace sunt asociate cu manifestări sistemice.

Ultima cauză noninfecţioasă de disfuncţie miocardică care trebuie comentată este ateroscleroza. ATS poate fi prezentă la 17% din persoanele mai tinere de 20 ani care nu au manifestări clinice de afectare a arterelor coronare. Unii din aceşti pacienţi cu ATS, mai târziu dezvoltă ischemie miocardică evidentă clinic, rezultat al complicaţiilor care apar, de exemplu ruptura unei plăci ATS. Au fost

raportate cazuri de adolescenţi care au avut IMA în absenţa unor factori de risc cunoscuţi pentru bolile arterelor coronare sau bolile miocardice.

Cauze probabile de durere precordiala la copil sunt şi infecţiile cardiace acute cum ar fi: miocardita, endocardita sau pericardita. Absenţa febrei, a suflurilor sau a semnelor de episoade embolice (hemoragii în aşchie, leziuni Janeway, peteşii sau hemoragii conjunctivale) exclud endocardita.

Endocardita infectioasa nu reprezintă una din afecţiunile frecvente ale copilului,dar poate avea evoluție severa.

Spre deosebire de endocardita,miocardita se instalează la câteva zile până la câteva săptămâni, după o infecţie virală. Varicela poate reprezenta una din aceste infecţii virale dar şi altele ca: rujeola, rubeola, virus Coxsackie tip B ce cauzează enterocolita, pot apărea42. Oricare din aceste virusuri determină o inflamaţie a miocardului ce conduce la necroza miocitelor, infiltrat inflamator în muşchiul cardiac. Istoria naturală a acestei boli şi complicaţiile ei variază foarte mult.

Absenţa simptomelor comune ca febra, mialgii, astenie, cefalee şi dispnee nu exclude prezenţa miocarditei. În schimb apariţia unei dureri tip pleural sau anginos poate reprezenta un semn de miocardită. În literatura pedriatică şi de urgenţă s-au notat cazuri în care simptomele ca durere substernală severă, intensă cu iradiere în braţe simulau un infarct miocardic, dar boala de bază era o afectare virală a miocardului. Dacă lipsesc semne ca : alterarea funcţiilor vitale, sufluri, frecătură, galop, hepatomegalie, edeme periferice sau dificultăţi în respiraţie ce includ bronhospasm, tiraj intercostal, dispnee, devine improbabil diagnosticul de miocardită.

Pericardita poate fi cauzată de virusul Coxsackie, echovirus sau virusul varicelo-zosterian şi este însoţită de obicei de simptome nespecifice care au fost ignorate de pacient sau de familie45. Durerea este ascuţită ca o lovitură de pumnal, intensă, localizată în toracele anterior cu iradiere în umăr şi spate. Această durere se intensifică, agravează în primele ore ale dimineţii şi diminuează în repaus sau în poziţia uşor aplecată. Modificarea intensităţii durerii în funcţie de poziţie este caracteristică pericarditei, ca şi creşterea ei în intensitate în inspirul profund şi în tusea puternică.

Examenul clinic în pericardită poate fi normal, putând exista doar alterarea stării generale. Frecătura pericardică ce se palpează pune diagnosticul de pericardită, dar absenţa ei nu exclude diagnosticul. Frecătura poate fi de la început, poate apărea pe parcursul bolii sau intermitent.

Investigaţiile specifice ce ajuta în diagnosticarea bolii sunt: radiografia toracică ce arată arii pulmonare normale, dar o creştere în dimensiuni a conturului cardiac. Probele biologice demonstreaza sindromul inflamator, cu număr mare de leucocite şi VSH crescut. Echocardiografia va determina cantitatea de lichid pericardic, iar EKG va observa modificările segmentului ST. Markerii cardiaci absenţi vor arăta lipsa lezării celulelor miocardice.

Un alt diagnostic diferenţial al durerii toracice la copil îl constituie leucemia limfoblastică ce debutează la copii cu dureri osoase ce se pot localiza şi sternal, confundându-se cu angina pectorală . Simptomele specifice ca : oboseala, paloarea (de la anemie), hemoragii (de la trombocitopenie) şi febra asociată neutropeniei trasează diagnosticul de LAL. Hiperleucocitoza, în schimb, poate determina obstrucţia coronarelor cu infarct miocardic la copii, ce se însoteşte întotdeauna de dureri precordiale cu iradire specifică.

Durerea precordiala la copii şi adolescenti poate fi cauzata şi de sindromul QT lung sau QT scurt.In sindromul lung are loc o tulburare de conducere a inimii ce afecteaza repolarizarea cardiaca, observata prin alungirea intervalului QT pe electrocardiograma, care poate fi transmisa ereditar sau determinata de consumul de medicamente ca antiaritmicele şi antidepresivele. Manifestarile clinice includ aritmii cese exteriorizeaza prin dureri precordiale,sincope frecvente şi surditate în forma congenitala.In sindromul QT scurt,intervalul QT este mai mic decat normalul, repolarizarea fiind de asemenea afectata. Riscurile implicate în acest sindrom sunt:sincope,fibrilaţie atriala şi aritmii ce se pot manifesta prin dureri precordiale la copil. Sunt afectati în special adolescentii fara antecedente personale patologice deosebite.

Tratamentul durerii precordiale este în primul rand etiologic,v indecarea afecţiunii de baza ducand la disparitia simptomului; acest lucru va include atat tratamentul de specialitate, medicamentos si/sau chirurgical, cat şi modificarea stilului de viata, a regimului igieno-dietetic. Etiologia durerii toracice fiind foarte vasta, dupa cum am prezentat-o în cadrul diagnosticului diferential,putem lua un exemplu ca sindromul QT lung,in care tratamentul se compune din renuntarea la sportul de performanta, administrarea de beta-blocanţi sau implantarea unui defibrilator automat.

Concluzii

1. Durerea de cauza cardiaca la copil nu trebuie neglijata sau tratata ca facand parte din cadrul infecţiilor intercurente,ci necesita o abordare amanuntita,multiple investigaţii şi conduita terapeutica de specialitate.

2. Copiii nu sunt conştienţi, de obicei, de leziunile organelor interne, doar dacă acele organe cresc în dimensiuni cauzând presiune pe terminaţiile nervoase ce transmit senzaţia dureroasă la SNC. Astfel de căi sunt implicate în patologia ficatului, plămânilor, intestinelor şi inimii.

3. Etiologia durerii cardiace este din cea mai vasta,majoritatea afecţiunilor fiind complexe,cu evoluție,complicatii grave şi prognostic negative în lipsa tratamentului.Diagnosticul pozitiv este dificil de enuntat datorita similitudinii dintre bolile cardiace.

4. în unele cazuri ,durerea cu sediul precordial poate reprezenta simptomul de debut al unei afecţiuni sistemice (ca lupusul eritematos systemic,boala Kawasacki) ce evolueaza cu vasculita arterelor coronare ,ducand implicit la ischemie miocardica.

5. Simptomele şi semnele associate durerii cardiace sunt foarte importante în elucidarea diagnosticului şi în initierea terapiei adecvate.

6. Durerea de origine cardiaca se remite în urma tratarii medicamentoase sau chirurgicale a miocarditei, endocarditei, pericarditei, disectiei ,coarctatiei sau stenozei de aorta şi a altor cauze .Important de retinut este faptul ca orice afectiune prezenta la copil este augmentata mult fata de forma existenta la adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Ostin C.Mungiu:"Algeziologie generala"2002
2. Bushnell,M.C.,Duncan,Gh.-"Exp.Brain.Res."78,415-418,1989
3. Giesler,G.J.,Katler,J.T.,Dado,R.J.-"Trends Neurosci.",17,224-250,1994
4. Haulica,I.-"Fiziologia Umana",ed.a II a,Ed. Medicala,Buc.,1996
5. Sandu,L.-"Cum tratam durerea?",Ed.Teora,Buc.,1996
6. Pichard,E.-"Douleur et sains palliatifs",Paris,1995
7. Fikar CR, Amrhein JA, Harris P. Dissecting aortic aneurysm în childhood and adolescence. Clin Paediatr 1981; 20:78–83.
8. Fikar CR, Koch S. Etiologic factors of acute aortic dissection în children and young adults. Clin Paediatr 2000; 39:71–80.
9. Teien D, Finley JP. Idiopathic dilatation of the aorta with dissection în a family without Marfan syndrome. Acta Paediatr Scand 1991; 80:1246–1249.
10. Cooper DR, Lucke WC, Moseson DL. Aortic dissection în adolescence. Am Family Physician 1986; 34:137–142.
11. Burnard KG, Young AE. The new airds companion to surgical studies. New York: Churchill-Livingstone; 1998. pp. 609–610.
12. Panja M. Aortic dissection în a non Marfanoid child. J Assoc Physicians India 1990; 38:369–371.
13. Donna M. D'Alessandro, MD
14. Cohn PF, Cohn JK. *Heart Talk: Preventing and Coping with Silent and Painful Heart Disease.* Boston, Mass: Harcourt Brace Jovanovich; 1986.

15. Cohn PF, Cohn JK. *Fighting the Silent Killer: How Men and Women can Prevent and Cope With Heart Disease Today.* Boston, Mass: A.K. Peters;1993.
16. Morel K, Bye MR. Solving the puzzle of pediatric chest pain. J Resp Dis Pediatricians 2000;2:6675.
17. 17.Brown RT. Recurrent chest pain în adolescents. Pediatr Ann 1991;20:194–199.
18. Howell JM. Xiphodynia: a report of three cases. J Emerg Med 1992;10:435–438.
19. Zavaras-Angelidou KA, Weinhouse E, Nelson DB. Review of 180 episodes of chest pain în 134 children. Pediatr Emerg Care1992;8:189–193.
20. Hsu DC, Macias CG, Endom EE. Pediatric patients with chest pain: associated symptoms and the utility of chest radiographs. Acad Emerg Med 1999;6:499.
21. Courter BJ. Pediatric herpes zoster with mild cutaneous dissemination. Pediatr Emerg Care 1993;9:33–35.
22. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, et al. Herpes zoster în children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 1998;17:905–908.
23. Rotbart HA, McCracken GH Jr, Whitley RJ, et al. Clinical signi.cance of enteroviruses în serious summer febrile illnesses of children. Pediatr Infect Dis J 1999;18:869–874.
24. Fyfe DA, Moodie DS. Chest pain în pediatric patients presenting to a cardiac clinic. Clin Pediatr (Phila) 1984;23:321–324.
25. Mahle WT. A dangerous case of colic: anomalous left coronary artery presenting with paroxysms of irritability. Pediatr Emerg Care 1998;14:24–27.
26. Reich JD, Campbell R. Myocardial infarction în children. Am J Emerg Med 1998;16:296–303.
27. Brenner JI, Ringel RE, Berman MA. Cardiologic perspectives of chest pain în childhood: a referral problem? To whom? Pediatr Clin North Am 1984;31:1241–1258.
28. Lee C, Mason LJ. Pediatric cardiac emergencies. Anesthesiol Clin North Am 2001;19:287–308.
29. Basso C, Maron BJ, Corrado D, et al. Clinical pro.le of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death în young competitive athletes. J Am Coll Cardiol 2000;35:1493–1501.
30. Graneto JW, Turnbull TL, Marciniak SA. An unusual cause of chest pain în an adolescent presenting to the emergency department. Pediatr Emerg Care 1997;13:33–36.
31. Tanel RE, Walsh EP. Syncope în the pediatric patient. Cardiol Clin 1997;15:277–294.
32. Mack G. Aortic and pulmonic stenosis. Pediatr Rev 2000;21:79–85.
33. Bisset GS III, Schwartz DC, Meyer RA, et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse în 119 children. Circulation 1980;62:423–429.
34. Pelech AN. Evaluation of the pediatric patient with a cardiac murmur. Pediatr Clin North Am 1999;46:167–188.
35. Selbst SM. Consultation with the specialist. Chest pain în children. Pediatr Rev 1997;18:169–173.
36. Hogan MJ. Diagnosis and treatment of teen drug use. Med Clin North Am 2000;84:927–966.
37. Fishman M, Bruner A, Adger H Jr. Substance abuse among children and adolescents. Pediatr Rev 1997;18:394–403.
38. Burke AP, Virmani R, Perry LW, et al. Fatal Kawasaki disease with coronary arteritis and no coronary aneurysms. Pediatrics 1998;101: 108–112.
39. Kegel SM, Dorsey TJ, Rowen M, et al. Cardiac death în mucocutaneous lymph node syndrome. Am J Cardiol 1977;40:282–286.
40. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis în asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation 2001;103:2705–2710.
41. Perry RF, Garlisi AP, Allison EJ, et al. Acute myocardial infarction ina 16-year-old boy with no predisposing risk factors. Pediatr Emerg Care 1997;13:413–416.
42. Fogarty L. A afebrile infant who developed cardiac dysrhythmia and congestive heart failure. Pediatr Infect Dis J 1994;13:1021, 1025.
43. Hoyer MH, Fischer DR. Acute myocarditis simulating myocardial infarction în a child. Pediatrics 1991;87:250–253.
44. Cunningham R, Silbergleit R. Viral myocarditis presenting with seizure and electrocardiographic .ndings of acute myocardial infarction în a 14-month-old child. Ann Emerg Med 2000;35:618–622.
45. Pawsat DE, Lee JY. In.ammatory disorders of the heart. Pericarditis, myocarditis, and endocarditis. Emerg Med Clin North Am 1998;16: 665–681.

46. Sternbach GL. Pericarditis. Ann Emerg Med 1988;17:214–220.
47. Fulton DR, Grodin M. Pediatric cardiac emergencies. Emerg Med Clin North Am 1983;1:45–61.
48. Mabey BE, Walls RM. Acute pericarditis. J Emerg Med 1985;3: 457–467.
49. Kelly AM, Chirnside AM, Curry CH. An analysis of unscheduled return visits to an urban emergency department. N Z Med J 1993;106: 334–336.
50. Depiero AD, Ochsenschlager DW, Chamberlain JM. Analysis of pediatric hospitalizations after emergency department release as a quality improvement tool. Ann Emerg Med 2002;39:159–163.

VII.6. MALFORMAŢIILE CONGENITALE DE CORD

C. IORDACHE, ALINA-COSTINA LUCA

Malformaţiile congenitale de cord afecteaza aproximativ 0,6% din totalul de nou-născuti vii, reprezentand 1-3% din totalul bolilor cardiace şi aproximativ 50% din totalul bolilor congenitale ale copiilor. Pentru depistarea lor cat mai precoce este necesara recunoasterea semnelor şi simptomelor legate de aparatul cardio-vascular la varste cat mai mici. Aceste cifre nu iau în consideratie cele mai frecvente 2 malformaţii cardiace : valva aortica bicuspida congenitala nonstenotica şi anomalia valvulara asociata cu prolapsul de valva mitrala. Deasemenea aceste cifre nu includ nou-născutii subponderali prematuri, desi majoritatea au canal arterial permeabil. Malformaţiile cardiace apar de 10 ori mai frecvent la nou-născutii morti decat la cei vii şi multe avorturi spontane precoce se asociaza cu defecte cromozomiale.

Uneori, prin complexitatea morfologică şi tulburarile hemodinamice pe care le genereaza, se manifestă dramatic chiar din perioada de nou scut impunând pentru supravieţuire un act chirurgical paliativ sau corector, în condiţii de relativă urgenţă (unele malformaţii de arc aortic, persistenta de canal arterial, unele tetralogii Fallot, unele cazuri de transpoziţie de vase mari, defect septal interventricular cu şunt foarte mare). Alteori există o perioadă relativ lungă de benignitate clinică înşeltoare, care poate atinge sau depaşi vârsta adolescenţei, perioadă care trebuie folosită pentru diagnosticarea, explorarea şi tratamentul chirurgical al cardiopatiei (defect septal interatrial, canal arterial permeabil, coarctaţie de aorta , stenoză aortică sau pulmonară).

Frecventa relativa de aparitie a malformaţiilor cardiace la naştere

Boala	***Procent***
DSV	30,5 %
DSA	9,8 %
PCA	9,7 %
SP	6,9 %
CoAo	6,8 %
SAo	6,1 %
TFallot	5,8 %
TCVM	4,2 %
TAP	2,2 %
AT	1,3 %
Altele	1 6,5 %

Copiii cu boli cardiace congenitale sunt predominant baieti (sex ratio M/F=1,15/1). Anumite defecte pot arata o anumita preponderenta legata de sex. Persistenta de canal arterial, boala Ebstein şi defectul de sept interatrial sunt mai frecvente la fete, în timp ce stenoza aortica valvulara, coarctatia de aorta, hipoplazia de cord stâng, atrezia pulmonară şi tricuspidiana şi transpozitia de artere mari sunt mai frecvente la baieti.

Anomaliile extracardiace apar la aproximativ 25 % din nou-născutii cu boli cardiace semnificative, iar prezenta lor poate creste semnificativ mortalitatea.

Etiologie

Malformaţiile par sa rezulte din interacţiunea între sisteme multifactoriale genetice şi de mediu prea complexe pentru a permite identificarea unei singure cauze. în cele mai multe situatii, nu poate fi identificat un factor cauzal. Rubeola materna, ingestia de thalidomida şi isoretinoin precoce în timpul gestatiei şi abuzul cronic de alcool matern sunt factori agresivi de mediu care interfera cu cardiogeneza umana normala.

Sindromul rubeolic consta în cataracta, surditate, microcefalie si, singure sau în combinatie, canal arterial patent, stenoza pulmonară valvulara si/sau arterială şi defect septal interatrial.

Expunerea la thalidomida se asociaza cu deformari majore ale extremitatilor (focomelie) si, ocazional, cu malformaţii cardiace fara predilectie pentru o anumita leziune.

Ingestia de litiu în timpul sarcinii se asociaza cu anomalii ale valvei tricuspide (boala Ebstein, atrezia tricuspidiana).

Sindromul alcool fetal consta în microcefalie, micrognatie, microftalmie, incetinire a cresterii prenatale, întârziere a dezvoltarii şi defecte ale septului interventricular (apar la aprox. 45 % din copiii afectati).

Lupusul eritematos matern în timpul sarcinii a fost asociat cu blocul cardiac complet congenital.

In experimentele animale au fost incriminate hipoxia, deficitul sau excesul anumitor vitamine, ingestia unor medicamente, radiatiile ionizante ca fiind agenti teratogeni capabili sa determine malformaţii cardiace. Relatia exacta cu malformaţiile prezente la om nu este clara.

Aspectele genetice ale BCC

Mutatia intr-o singura gena poate fi cauza pentru formele familiale de DSA cu conducere AV prelungita, prolaps de valva mitrala, DSV, bloc cardiac congenital, situs inversus, hipertensiune pulmonară şi sindromul Noonan (displazie de valva pulmonară, cardiomiopatie de obicei hipertrofica, gat lat, pectus excavatum, criptorhidism), sindromul LEOPARD (lentiginoza multipla : stenoza pulmonară, nevi bazali, facies lat, anomalii ale coastelor, surditate), Ellis-van Creveld (atriu unic sau DSA, nanism condrodistrofic, displazie a unghiilor, polidactilie) şi Kartagener (dextrocardie, situs inversus, sinuzita, bronsiectazii).

Recent, genele responsabile pentru unele defecte au fost fie localizate prin mapping -ex. sindromul de QT lung - Jervell şi Lange-Nielsen, Romano-Ward (interval QT lung, aritmii ventriculare, istoric familial de moarte subita, surditate congenitala- nu în Romano-Ward), sindromul Holt-Oram (DSA, defect scheletal al extremitatilor superioare, hipoplazie a claviculelor), fie identificate - ex. sindromul Marfan (dilatatie aortica, insuficienta aortica şi mitrala, habitus gracil, arahnodactilie cu hiperextensibilitate, subluxatia cristalinului), CMH, stenoza aortica supravalvulara.

Defecte ale unor gene contigue pe bratul lung al cromozomului 22 sunt la baza malformaţiilor conotruncale ale sindromului Di-George (intreruperea arcului aortic, tetralogia Fallot, trunchiul arterial, hipoplazie sau aplazie timica, aplazie sau hipoplazie paratiroidiana, anomalii ale urechii) şi sindromului velocardiofacial (Shprintzen – DSV, tetralogia Fallot, arcul aortic drept, despicatura palatina, nas proeminent, maini subtiri, tulburari de invatare).

Mai puţin de 10 % din toate malformaţiile cardiace pot fi explicate prin aberatii cromozomiale sau mutatii sau transmiteri genetice.

Anomalii cromozomiale asociate cu BCC

Trisomia 21 (sindromul Down) – defect al pernitelor endocardice, DSA, DSV tetralogie Fallot, hipotonie, hiperextensibilitate articulara, facies mongoloid, retardare mentala.

Sindromul "Cri du chat" (deletia bratului scurt al cromozomului 5) – DSV, microcefalie, fante palpebrale antimongoloide, retardare mintala.

Sindromul Turner – coarctatie de aorta, valva aortica bicuspida, dilatatie aortica, femeie scunda, torace lat, limfedem.

Faptul ca, existand unele exceptii, doar unul dintr-o pereche de gemeni monozigoti este afectat de o boala cardiaca congenitala arata ca marea majoritate a malformaţiilor cardiovasculare nu se

transmit într-un mod simplu. Studiile familiale indica o creştere de 2-10 ori a incidentei bolilor cardiace congenitale la descendentii parintilor afectati.

Defectul septal atrial

Apare de 2-3 ori mai frecvent la fete fata de baieti.

<u>Anatomic</u> se descriu urmatoarele forme:

- ostium secundum (OS), localizat în zona fosei ovalis – 75 % din cazuri
- ostium primum (OP), în portiunea inferioara a septului atrial – 15 % din cazuri
- sinus venos, în septul atrial superior- 10 %.
- sinus coronar- datorat absentei partiale sau totale a peretelui care separa sinusul coronar de atriul stâng.

Alte anomalii cardiace pot insoti fiecare tip de defect, acestea incluzand prolapsul de valva mitrala (impreuna cu defecte de tip OS), regurgitarea mitrala (datorita unui “cleft” în foita mitrala anterioara, care survine impreuna cu defecte de tip OP) şi drenajul venos partial al venelor pulmonare în atriul drept sau venele cave (impreuna cu defecte de tip sinus venos).

Desi majoritatea defectelor interatriale rezulta prin mutatii genetice spontane, unele forme pot fi mostenite.

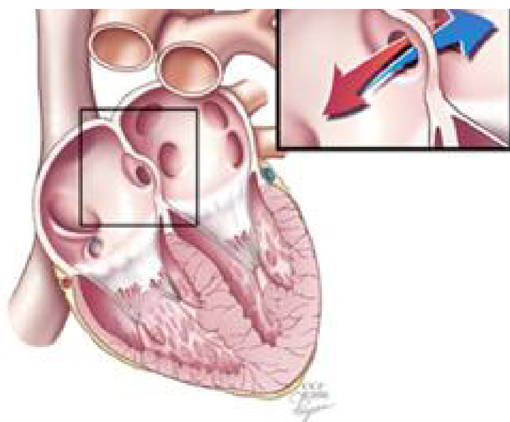


Fig. 6: Defect septal atrial

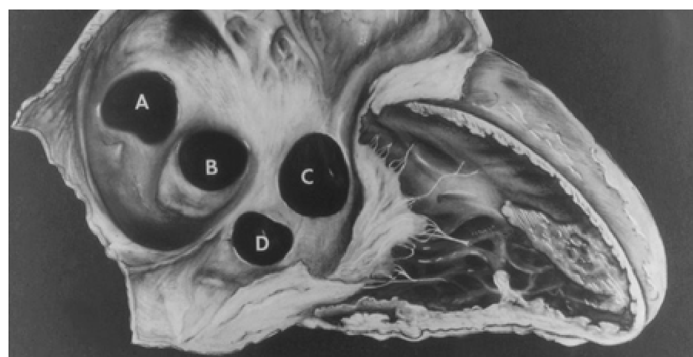


Fig. 7: Subtipuri de defect septal atrial: A- sinus venos, B-ostium secundum, C-ostium primum, D-sinus coronar

<u>Consecinţele fiziologice</u> ale defectelor atriale septale (DSA), indiferent de localizarea anatomica, sunt rezultatul suntarii sângelui de la un atriu la altul. Directia şi magnitudinea suntului sunt determinate de marimea defectului şi complianta relativa a ventriculilor.

Un defect mic (sub 0,5 cm diametru) determina un sunt mic şi nu are consecinţe hemodinamice. Un defect masurabil (peste 2 cm diametru) poate fi asociat cu un sunt mare, cu consecinţe hemodinamice substantiale.

La majoritatea adulţilor cu defect septal atrial, ventriculul drept (VD) este mai compliant decat stângul. Ca rezultat, sângele din atriul stâng (AS) este suntat în atriul drept (AD), cauzand creşterea fluxului sanguin pulmonar şi dilatarea atriilor, ventriculului drept şi arterelor pulmonare. Eventual, daca ventriculul drept cedeaza sau complianta sa diminua, suntul stânga-dreapta diminua în marime şi poate apare chiar suntul dreapta-stanga.

Clinica

La un pacient cu DSA mare, se poate palpa un impuls al VD sau al arterei pulmonare. Zgomotul I este normal şi exista o dedublare larga şi fixa a zgomotului II. Dedublarea este fixa deoarece modificarile fazice în intoarcerea venoasă sistemica la AD în timpul respiratiei sunt acompaniate de modificari reciproce în volumul sângelui suntat de la AS la AD, astfel scazand modificarile respiratorii ale volumelor bataie ale VD şi AD care sunt responsabile în mod normal pentru dedublarea fiziologica. Poate apare un suflu sistolic de ejectie, audibil în spatiul II i.c. stâng, cu intensitate maxima în mezosistola, care se termina inainte de zgomotul II şi este de obicei atat de discret incat este confundat cu un suflu inocent. Fluxul prin DSA nu produce de obicei un suflu.

Electrocardiografic, un pacient cu DSA are adeseori deviatie axiala dreapta şi BRD incomplet. Deviatia axiala stânga apare în DSA tip OP. în defectele de tip sinus venos apare un ritm jonctional sau atrial inferior (unde P inversate în derivatiile inferioare). Un pacient cu DSA are de obicei ritm sinusal (R.S.) normal în primele 3 decade de viata, dupa care pot apare diverse aritmii atriale, inclusiv fibrilaţia atriala şi tahicardia supraventriculară.

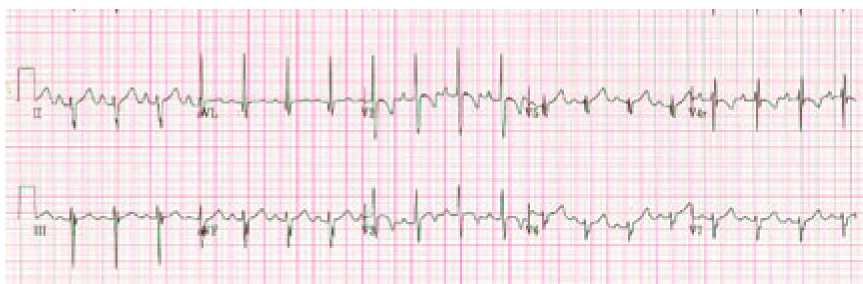


Fig. 8: EKG DSA în RS

Pe **radiografia toracică**, pacientul are artere pulmonare proeminente şi pattern vascular pulmonar periferic de tip « vascularizatie de sunt »(in care arterele pulmonare mici sunt foarte bine vizualizate în periferia ambilor plamani).

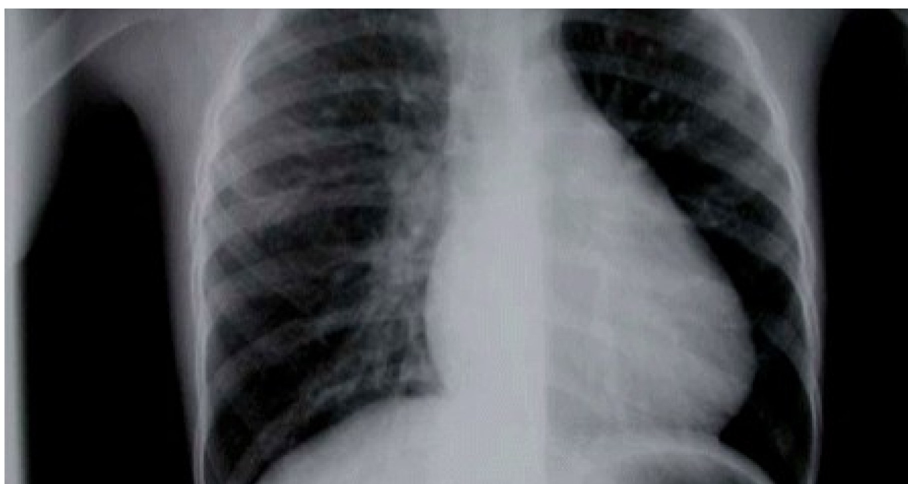


Fig. 9: Radiografie toracică incidenta postero-anterioara: “vascularizatie de sunt”

Ecocardiografia transtoracică (ETT) poate evidentia dilatatia atriilor şi a ventriculului drept. Defectele tip OP sau OS sunt adeseori vizualizate direct, dar ETT de obicei nu identifica defectele de tip sinus venos. Sensibilitatea ecocardiografiei poate fi marita prin injectarea de microbule de aer în solutie printr-o vena periferica, dupa care poate fi vizualizata trecerea unora dintre bule, prin defect, în AS.

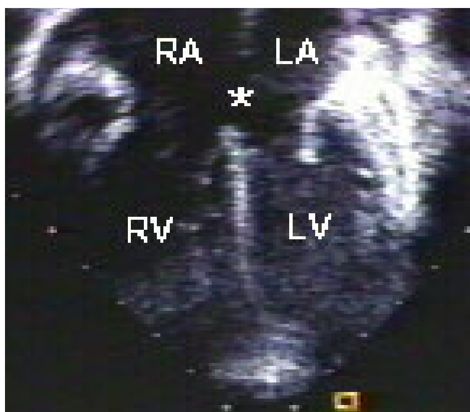


Fig. 10: Ecocardiografie- defect septal atrial tip ostium primum

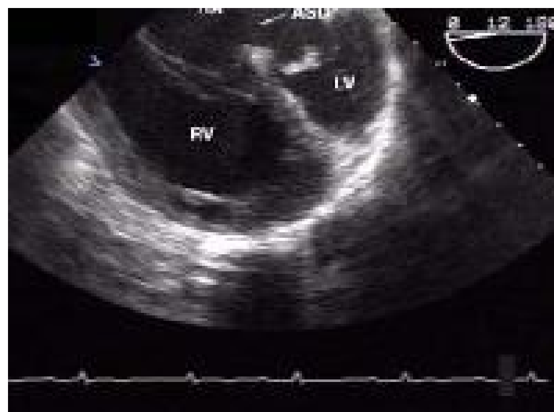


Fig. 11: Ecocardiografie- defect septal atrial tip ostium secundum

Ecocardiografia transesofagiana şi Doppler color sunt deosebit de utile în detectarea şi determinarea localizarii DSA şi în identificarea defectelor de tip sinus venos şi drenajului venos pulmonar aberant. Desi ecocardiografia poate furniza suficiente informatii pentru ghidarea managementului unui DSA, uneori poate fi necesar cateterismul pentru a determina magnitudinea şi directia suntului, ca şi prezenta hipertensiunii pulmonare şi severitatea sa.

Evoluție

Atat timp cat DSA nu produc initial simptome şi nu sunt acompaniate de semne evidente la examenul fizic, ele raman adeseori nedetectate ani de zile.

Un defect mic cu sunt minim dreapta-stanga (caracterizat printr-un raport flux pulmonar/sistemic sub 1,5) de obicei nu determina simptome sau tulburari hemodinamice şi deci nu necesita inchidere.

Pacienţii cu defecte moderate sau mari de obicei nu au simptome pana în decada a 3-a sau a 4-a de viata în ciuda suntului substantial stânga-dreapta (caracterizat printr-un raport flux pulmonar/sistemic de peste 1,5). în timp, volumul crescut de sânge prin cavitatile drepte determina de obicei dilatatia şi insuficienta VD. Boala vasculara pulmonară obstructiva (sindromul Eisenmenger) apare rareori la adulţii cu DSA.

Un pacient simptomatic cu DSA acuza tipic fatigabilitate sau dispnee de efort. Alternativ, aparitia unor complicatii ca aritmiile SV, insuficienta cordului drept, embolismul paradoxal sau infecţiile pulmonare recurente pot grabi bolnavul sa solicite medicul. Desi cativa pacienţi cu DSA neoperat au supravietuit pana în decada a 8-a sau a 9-a de viata, cei cu defecte importante mor adeseori prin insuficienta ventriculară dreapta sau aritmii la vârsta de 30-40 ani.

Tratament

Un DSA cu un raport flux pulmonar/sistemic de peste 1,5 trebuie inchis chirurgical pentru a preveni disfuncţia VD. Inchiderea chirurgicala nu este recomandata la pacienţii cu boala vasculara pulmonară ireversibila şi hipertensiune pulmonară. Exista device-uri pentru inchiderea percutana a DSA. Profilaxia pentru endocardita infectioasa nu este recomandata pacienţilor cu DSA (reparat sau

nereparat) daca nu exista o anomalie valvulara concomitenta (de ex. prolaps de valva mitrala sau cleft de valva mitrala).

Canalul atrio-ventricular

Definiţie

Canalul atrio-ventricular este o cardiopatie congenitala caracterizata prin defect septal atrial tip ostium primum, defect septal ventricular sus situat şi anomalia aparatului valvular mitral şi tricuspidian, cele doua valve fiind inlocuite cu o valva unica atrio-ventriculară cu 4-7 cuspe.

Embriologie

Boala apare printr-o anomalie de dezvoltare a mugurilor endocardici care intervin în mod normal în formarea septurilor intermediary, interatrial şi interventricular, precum şi a valvelor atrio-ventriculare. Se asociaza cu alte malformaţii cardiace, cum ar fi: stenoza pulmonară, dubla cale de iesire din ventriculul drept sau stâng, transpozitia de vase mari, tetralogia Fallot. Apare frecvent la pacienţii cu sindrom Down.

Morfopatologie

Exista doua forme de canal atrio-ventricular comun:

a. canalul atrio-ventricular incomplet:

-gradul I: asociaza DSA-OP larg, cu despicarea cuspei anterioare a valei mitrale

-gradul II: procesul malformaţiv include şi valva tricuspida

b. canal atrio-ventricular complet- caracterizat prin: o comunicare anormala, larga, atrio-ventriculară (DSA-OP, DSV) şi anomalii ale aparatului valvular atrio-ventricular (fie o cuspa anterioara comuna separata intr-o componenta anterioara şi una posterioara, fie cate o cuspa postero-laterala situate pa ambele laturi ale unei cuspe atrio-ventriculare posterioare comune).

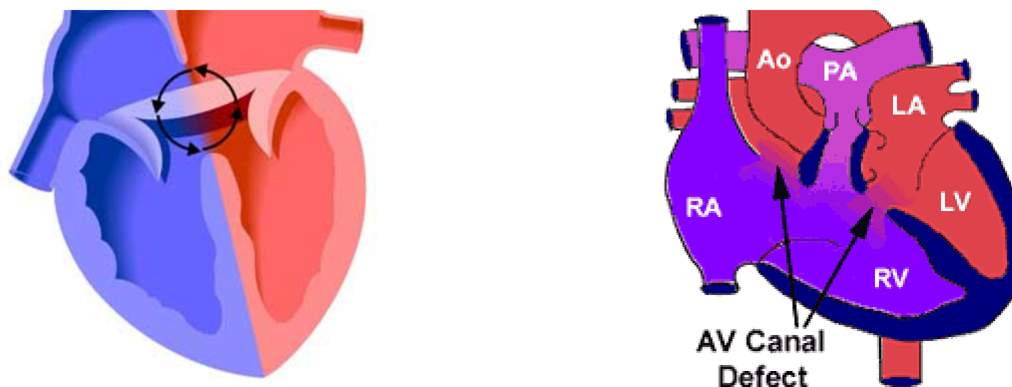


Fig. 12: Canal atrio-ventricular comun

Fiziopatologie

Leziunile anatomice descrise permit refluarea sângelui din ventriculi spre atrii în timpul sistolei.Sângele din cele 4 camere se amesteca şi suntul este mixt, cu predominenta suntului stânga-dreapa, atat pe la nivelul atriilor, cat şi pe la nivelul ventriculilor (mai ales dinspre VS spre AD). Se produce o supraincarcare a circulatiei pulmonare, cu dilatarea arterei pulmonare, rezultand HTAP. Se produce şi supraincarcarea biventriculară, ce are drept consecinta insuficienta cardiaca.

Tablou clinic

Manifestarile clinice apar precoce: dispnee, infecţii respiratorii recidivante, transpiratii, alterarea starii generale, deficit ponderal, simptome şi semne de insuficinta cardiaca.

Examenul obiectiv evidentiaza la inspectie bombarea regiunii precordiale, la palpare- freamat sistolic parasternal stâng inferior si/sau apexian. La auscultatie se deceleaza un suflu holosistolic aspru, grad III-IV/6, de DSV, sau un suflu de regurgitare mitrala. Zgomotul 2 este accentuat în focarul arterei pulmonare.

Explorari paraclinice

Radiografia toracică evidentiaza de obicei cardiomegalie (in special atriala dreapta şi ventriculară), proeminenta tractului de iesire VD şi creşterea circulatiei pulmonare.

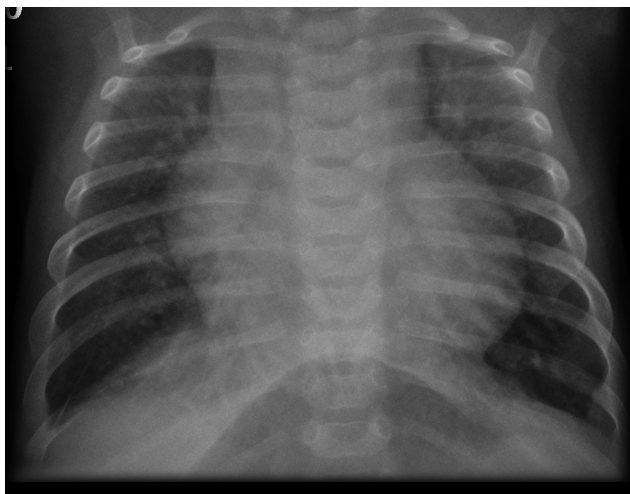


Fig. 13: Radiografie toracică postero-anterioara: cardiomegalie

Electrocardiograma este caracteristica şi arata o tulburare de conducere intraventriculară dreapta insotita de bloc fascicular anterior stâng şi deviatie axiala stânga. Un interval P-R alungit se observa la multi pacienţi, legata de deplasarea nodului AV postero-inferior sau maririi AD.

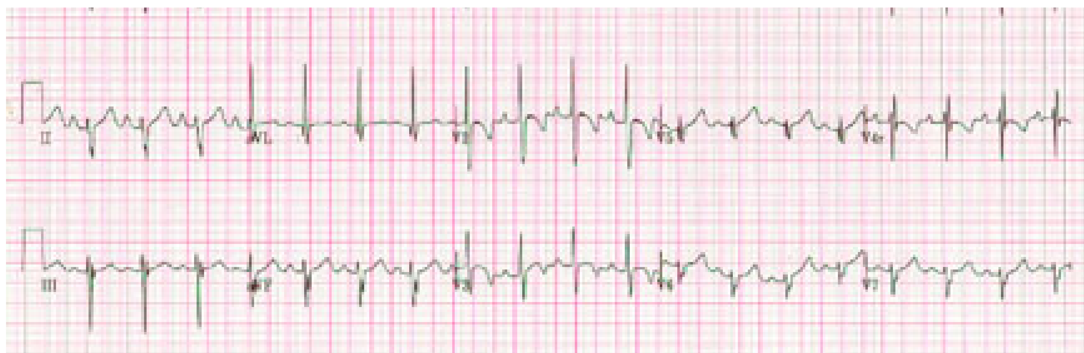


Fig. 14:

Ecocardiografia. Ecocardiografia bidimensionala este considerata standardul pentru diagnosticul tuturor formelor de DSAV. Trasaturile importante sunt marirea VD şi arterei pulmonare, miscarea sistolica anterioara a SIV, apozitia prelungita valva mitrala-sept în diastola şi diverse anomalii ale mişcării valvei mitrale. Defectul este uşor de vizualizat din ferestrele apicala şi subxifoidiana,

ultima demonstrand mai bine relatia între defectul atrial, valvele AV şi SIV. Tesutul septal interatrial este absent în regiunea crestei SIV. Configuratia cu 3 foite a valvei mitrale poate fi deasemenea identificata. Axul lung subxifoidian al tractului de iesire VS arata deformarea în « gat de lebada ». Ecocardiografia este utila pentru detectarea valvei mitrale cu orificiu dublu, asociata la 3 % din pacienţii cu DSA tip OP. Permite de asemenea detectarea muşchiului papilar VS unic, hipoplaziei VS şi coarctatiei de aorta.

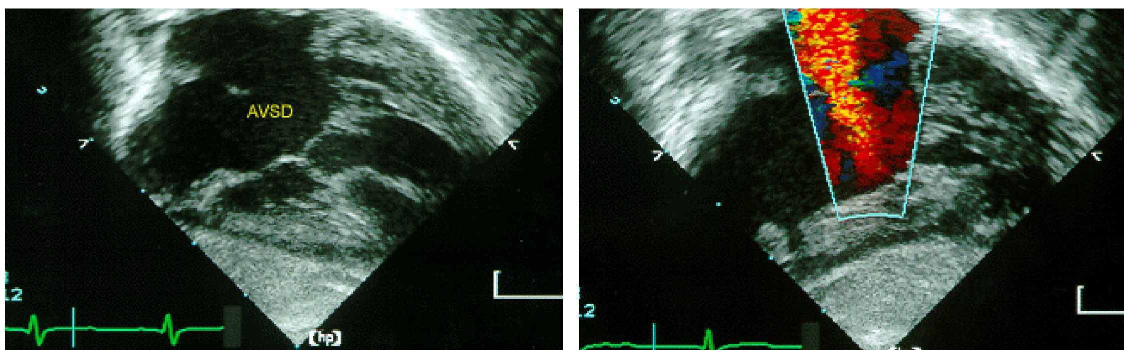


Fig. 15: Ecocardiografie: canal atrio-ventricular comun

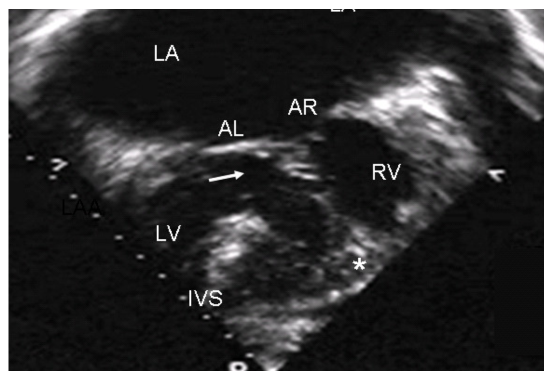


Fig. 16: Ecocardiografie: canal atrio-ventricular comun

La **studiul hemodinamic**, pacienţii au presiuni arteriale pulmonare mari ; pana la vârsta de 2 ani, un numar semnificativ de pacienţi au progresiv boala vasculara pulmonară obstructiva severa.

Diagnosticul poate fi stabilit şi prin **angiocardiografie** selectiva ventriculară stânga. Se evidentiaza absenta septului AV şi o deficienta a portiunii de admisie a SIV cu elongarea tractului de iesire VS în raport cu tractul de admisie.Valva aortica este ridicata şi deplasata anterior în raport cu valvele AV şi aorta producand un semn patognomonic de « gat de lebada » vazut angiografic în diastola.

Management. La pacienţii cu canal AV complet, initial trebuie controlata decompensarea cardiaca. Chiar daca exista un raspuns adecvat la terapia medicala, operatia trebuie luata în consideratie inainte de vârsta de 6 luni deoarece sugarii cu DSAV complet au un risc mare de boala vasculara pulmonară obstructiva.

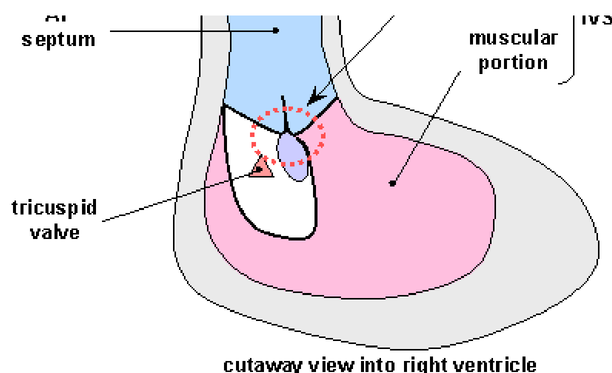
Corectia chirurgicala. în cele mai multe centre, repararea primara la pacienţii care au insuficienta cardiaca ireductibila, insuficienta de creştere sau hipertensiune pulmonară severa este

abordarea preferabila la orice varsta. Regurgitari usoare sau moderate persista adesea dupa repararea chirurgicala, mai ales daca exista o incompetenta valvulara AV preoperator. Rar, daca tesutul valvular este deosebit de deformat sau deficitar, inlocuirea valvei mitrale poate fi necesara. Progresele recente în abordarea chirurgicala a a formelor complexe de DSAV au imbunatatit mult perspectiva asupra acestor pacienţi. Acestea includ reconstructia mai buna a valvei mitrale, adesea prin separarea muşchilor papilari şi scurtarea cordajelor tendinoase, cu sau fara anuloplastie. Multi chirurgi prefera sa inchida defectele septale cu un singur petec. Se evita plasarea suturii în zona nodului AV sau fasciculului His.

Defectul septal ventricular

Defectul septal ventricular este cea mai comuna anomalie cardiaca congenitala la nou-născuti şi copii. Apare cu aceeasi frecventa la baieti şi fete. 25-40% din defecte se inchid spontan pana la vârsta de 2 ani. 90% din acelea care se vor inchide spontan se inchid pana la vârsta de 10 ani.

Anatomic, 70% sunt localizate în portiunea membranoasa a SIV, 20% în portiunea musculară a SIV, 5% chiar sub valva aortica (astfel interesand inelul valvular şi cauzand regurgitare) şi 5% langa jonctiunea dintre valva mitrala şi tricuspida (defecte ale canalului atrio-ventricular).



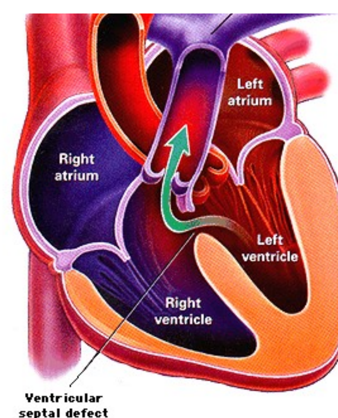
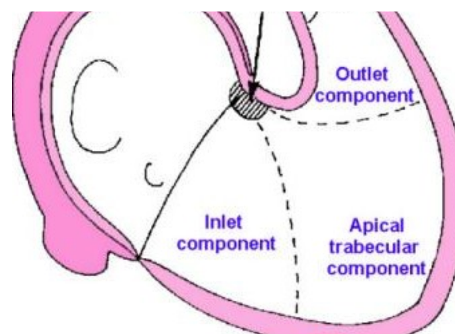


Fig.17: Tipuri de defect septal ventricular

Fig. 18: DSV membranos (porţiunile SIV)

Fig. 19: Reprezentare schematica a SIV



Consecinţele fiziologice ale unui DSV sunt determinate de marimea defectului şi rezistenta relativa în circulatia sistemica şi pulmonară. Daca defectul este mic, exista mici tulburari functionale sau nu exista deloc tulburari, deoarece fluxul sanguin pulmonar este crescut doar minim. Daca defectul

este mare, presiunile ventriculare sistolice sunt egale şi magnitudinea fluxului catre circulatiile pulmonară şi sistemica este determinata de rezistentele în cele 2 paturi vasculare. Initial, rezistenta vasculara sistemica depaseste rezistenta vasculara pulmonară, astfel incat predomina suntul stânga-dreapta. Cu timpul, rezistenta vasculara pulmonară de obicei creste iar marimea suntului stânga-dreapta scade. Eventual, rezistenta vasculara pulmonară este egala sau depaseste rezistenta sistemica, suntul sângelui de la stânga la dreapta inceteaza apoi şi începe suntul dreapta-stanga.

Clinica

Atunci cand exista sunt substantial stânga-dreapta şi hipertensiune pulmonară mica sau nesemnificativa, impulsul ventriculului stâng (socul apexian) este dinamic şi deplasat lateral iar impulsul ventriculului drept este slab. Suflul unui defect moderat sau mare este holosistolic, mai intens pe marginea stânga a sternului şi de obicei acompaniat de un freamat palpabil. O uruitura scurta mezodiastolică apicala (cauzata de fluxul crescut prin valva mitrala) poate fi uneori auzita şi un suflu diastolic descrescendo de regurgitare aortica poate fi prezent daca DSV submineaza inelul valvular. DSV mici musculare pot produce sufluri sistolice de ejectie de inalta frecventa, care se termina inainte de sfârşitul sistolei (cand defectul este inchis prin contractia miocardului). Daca apare hipertensiunea pulmonară, pot fi palpate un impuls ventricular drept şi pulsatia trunchiului arterei pulmonare. Suflul holosistolic şi freamatul diminua şi eventual dispar cand fluxul prin defect scade şi poate apare un suflu de regurgitare pulmonară (suflu Graham-Steele). în final pot apare cianoza şi degetele hipocratice.

Electrocardiograma şi radiografia toracică furnizeaza informatii despre importanta tulburarilor hemodinamice. într-un DSV mic, ambele sunt normale. într-un defect mare exista modificari ECG de marire a atriului stâng şi a ventriculului stâng iar marirea VS şi « vascularizatia de sunt » sunt evidente pe radiografie. Daca apare hipertensiunea pulmonară, axul QRS deviaza la dreapta, iar marirea atriului şi ventriculului drept apar pe ECG. Radiografia toracică a unui pacient cu hipertensiune pulmonară arata marirea marcata a arterelor pulmonare proximale, ingustarea rapida a arterelor pulmonare periferice şi olighemia campurilor pulmonare.



Fig. 20: Radiografie toracică postero-anterioara: cardiomegalie, "vascularizatie de sunt"

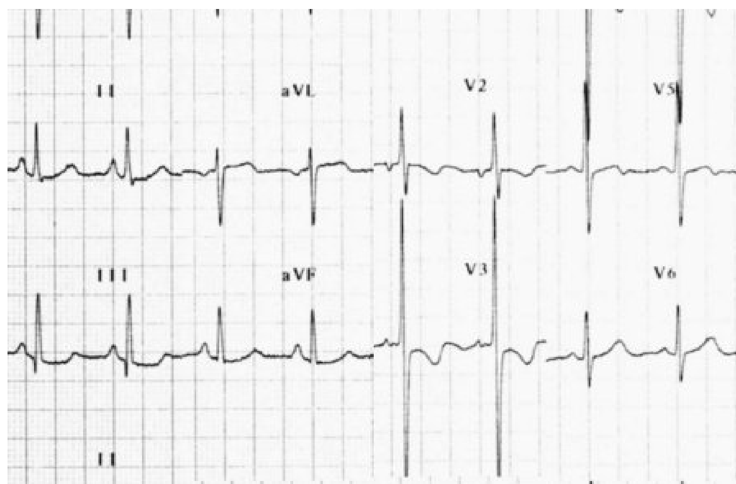


Fig. 21: Electrocardiograma: HVD

Ecocardiografia Doppler poate confirma prezenta şi localizarea DSV iar mappingul color da informatii despre marimea şi directia suntului.

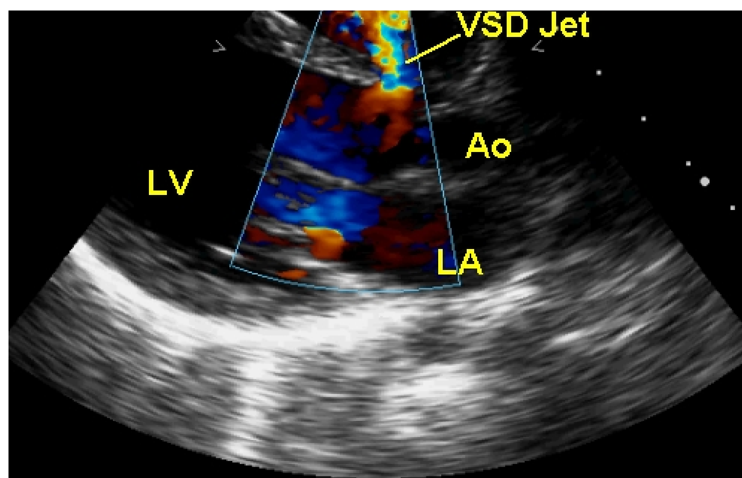


Fig. 22: Ecocardiografie Doppler color: DSV

Cateterismul şi angiografia confirma prezenta şi localizarea defectului şi determina marimea suntului şi rezistenta vasculara pulmonară.

Istoria naturala a DSV depinde de marimea defectului şi rezistenta vasculara pulmonară. Adulţii cu defecte mici şi presiune arterială pulmonară normala sunt în general asimptomatici iar boala vasculara pulmonară este puţin probabil sa apara. Acesti pacienţi nu necesita inchidere chirurgicala, dar sunt la risc de endocardita infectioasa şi trebuie deci sa primeasca profilaxie antibiotica. Pacienţii cu defecte mari care supravietuiesc pana la vârsta adulta de obicei au insuficienta ventriculară stânga sau hipertensiune pulmonară asociata cu insuficienta ventriculară dreapta. Inchiderea chirurgicala a defectului este recomandata daca magnitudinea bolii vasculare pulmonare obstructive nu este prohibitiva. Daca raportul rezistenta vasculara pulmonară/rezistenta vasculara sistemica depaseste **0,7**, riscul asociat cu chirurgia este prohibitiv.

DSV nereparat

1. DSV semnificative sunt de obicei reparate în copilarie.
2. Supravietuire pana la vârsta adulta – excelenta pt. DSV mici ; DSV mari pot determina boala vasculara pulmonară (Eisenmenger) ; pot dezvolta regurgitare aortica.
3. Probleme hemodinamice – sunt S-D, dilatarea şi alterarea funcţiei VS, regurgitare aortica ; HTAP în DSV mari necorectate.
4. Aritmii/pacing – rare.
5. Investigaţii – Rx toracică – cardiomegalie ; ECHO – marimea, numarul şi localizarea defectelor ; funcţia VS/VD ; regurgitarea aortica ; ETE – se efectueaza în caz de imagine ETT inadecvata ; Cateterism – cuantifica RVP, deceleaza leziuni asociate ; RMN – rar utila ; Holter – la pacienţi simptomatici; test de efort – la pacienţi simptomatici.
6. Indicaţii pt. interventii – sunt S-D cu suprasarcina de volum a VS, HTP reversibila, regurgitare aortica, anomalii asociate (tract de iesire VD, stenoza subaortica), endocardita în antecedente.
7. Optiuni interventionale – chirurgie, inchiderea prin cateter în DSV musculare.
8. Prognostic posttratament – rezultate chirurgicale bune.
9. Endocardita – profilaxie în toate cazurile de DSV.
10. Sarcina/contraceptie – fara contraindicatie în DSV necomplicat ; sarcina contraindicata în boala vasculara pulmonară (Eisenmenger).
11. Recurenta/genetica – ocazional familiala;

12. Probleme nerezolvate – management optim al pacienţilor cu Eisenmenger.

Persistenţa canalului arterial

Anatomic, canalul arterial conecteaza aorta descendenta (imediat distal de artera subclavie stânga) cu artera pulmonară stânga. La fat permite sângelui arterial pulmonar sa traverseze plamanii neexpandati şi sa între în aorta descendenta pentru oxigenare în placenta. El se inchide în mod normal curand dupa naştere, dar la unii nou-născuti nu se inchide spontan şi exista flux continuu din aorta în artera pulmonară (deci sunt stânga-dreapta).

Canalul arterial persistent (PCA) reprezintă aprox. 10% din cazurile de boli cardiace congenitale. Incidenta sa este peste medie în sarcinile complicate cu hipoxemie perinatala persistenta sau rubeola materna şi la nou-născutii de la mare altitudine sau prematuri.

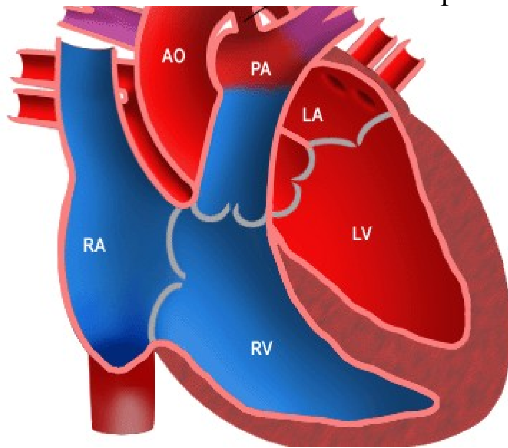


Fig. 23: Reprezentare scematica a PCA

Clinica

Un pacient cu PCA şi sunt moderat sau mare are puls arterial periferic saltaret, o presiune a pulsului mare şi un impuls ventricular stâng hiperdinamic.

Zgomotul I este normal. Prezinta un suflu continuu « de masinarie », audibil în spatiul II i.c. stâng anterior, care începe la scurt timp dupa zgomotul I, creste în intensitate la sau imediat dupa zgomotul II (astfel estompandu-l) şi scade în intensitate în timpul diastolei. Daca suntul este mare, pot fi notate suflurile mezodiastolic şi sistolic (prin creşterea fluxului prin valvele mitrala, respectiv aortica). Daca apar obstructia vasculara pulmonară şi hipertensiunea pulmonară, acest suflu continuu scade în durata şi intensitate şi eventual dispare şi pot apare un clic de ejectie pulmonar şi un suflu diastolic descrescendo de regurgitare pulmonară.

Explorari paraclinice

Intr-un canal arterial patent mic, **ECG şi radiografia toracică** sunt normale. într-un canal arterial patent mare, cu sunt substantial stânga-dreapta, hipertrofia VS şi dilatatia AS sunt evidente, iar radiografia toracică arata pletora pulmonară, dilatatia arterelor pulmonare proximale şi o aorta ascendenta proeminenta. Canalul arterial poate fi vizualizat ca o opacitate la confluenta aortei descendente şi butonului aortic. Daca se dezvolta hipertensiunea pumonara, apare şi hipertrofia ventriculară dreapta.

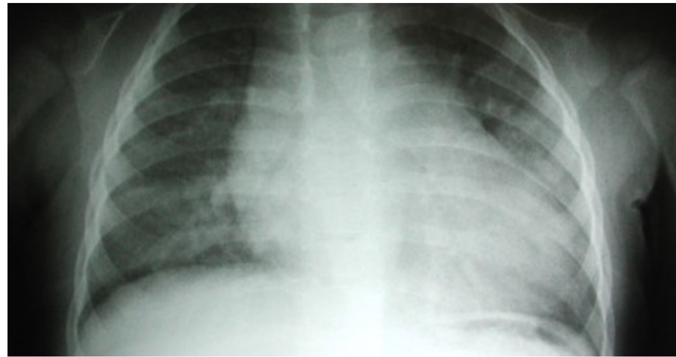


Fig. 24: Radiografie toracică postero-anteroara: cardiomegalie

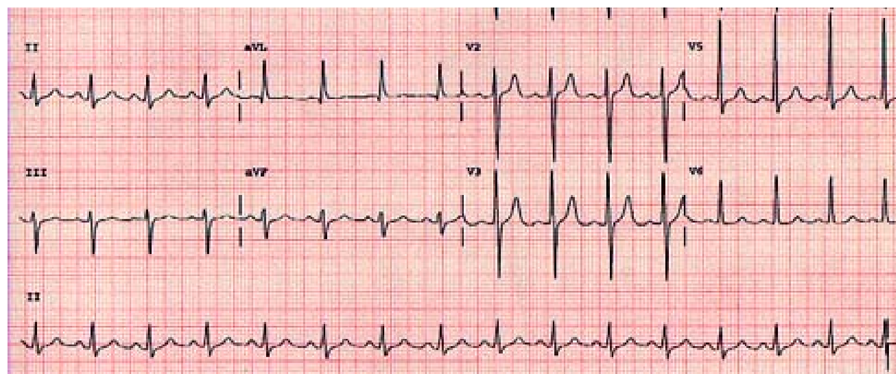


Fig. 25: EKG-HVS

Ecocardiografia transtoracică bidimensionala poate vizualiza de obicei canalul arterial iar studiul Doppler demonstreaza flux continuu în trunchiul arterial pulmonar.

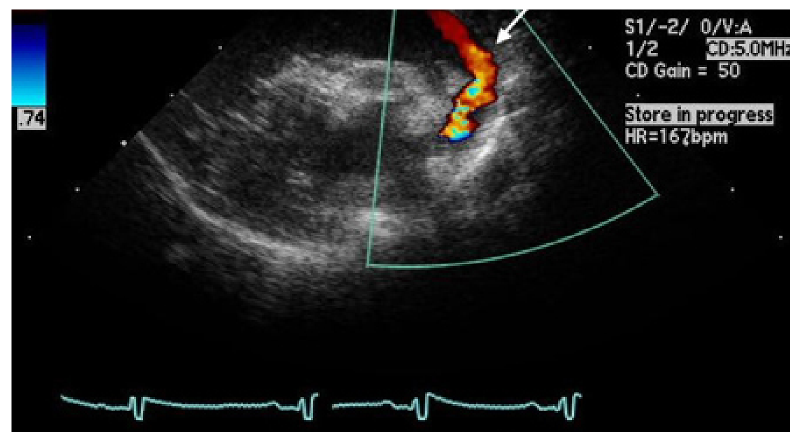


Fig. 26: Ecocardiografie- persistenta de canal arterial

Cateterismul şi angiografia permit cuantificarea magnitudinii suntului şi rezistenta vasculara pulmonară şi vizualizeaza ductul arterial.

Rezonanta magnetica nucleara **poate ajuta la precizarea diagnosticului.**

Evoluţie

Un canal arterial patent rareori se inchide spontan dupa naştere.

Un canal arterial mic nu da simptome şi o persoana cu un defect de asemenea marime poate avea o speranta de viata normala. Totusi, prezenta unui canal arterial mic are un risc mare de endocardita infectioasa, care intereseaza partea pulmonară a canalului arterial sau artera pulmonară opusa orificiului ductului de la care pot porni embolii pulmonare septice.

Un canal patent de marime moderata poate sa nu dea simptome în perioada de nou-născut. în timpul copilariei şi varstei adulte pot apare oboseala, dispneea şi palpitatiile. în plus canalul poate deveni anevrismal şi calcificat, fenomene care pot duce la ruptura lui.

In sunturile mari, fluxul este mult crescut, putand precipita aparitia insuficientei ventriculare stângi. Eventual, poate apare boala obstructiva vasculara pulmonară. Cand rezistenta vasculara pulmonară egaleaza sau depaseste rezistenta vasculara sistemica, directia suntului se inverseaza. O treime din pacienţi cu PCA care nu este reparat chirurgical mor prin insuficienta cardiaca, hipertensiune pulmonară, sau endarterita pana la vârsta de 40 ani, iar doua treimi din acestia mor pana la vârsta de 60 ani.

Tratament

Inchiderea medicamentoasa a canalului arterial permeabil se poate tenta folosind Indometacin sau Ibuprofen. Pana în urma cu cativa ani, administrarea intravenoasă de indometacin era tratamentul medical de electie pentru inchiderea canalului arterial. Recent, s-a demonstrat faptul ca administrarea iv de ibuprofen are eficienta egala cu mai putine efecte adverse renale; indometacinul, insa, pare a scadea incidenta hemoragiei periventriculare.

La copilul cu vârsta mai mica de 48 ore se administrează Indometacin în doza de 0,1 mg/kg iv la fiecare 12 ore, 3 doze; la cel cu vârsta între 2 şi 7 zile, doza de Indometacin este de 0,2 mg/kg iv la fiecare 12 ore, 3 doze, iar la cel mai mare de 7 zile, se administrează 0,25 mg/kg Indometacin la fiecare 12 ore, 3 doze.

Ibuprofenul se administrează mai ales la copiii nascuti prematur, cu greutatea cuprinsa între 500 şi 1500g, cu vârsta gestationala <32 săptămâni. Prima doza va fi de 10 mg/kg, apoi urmeaza inca 2 doze, de cate 5 mg/kg, administrate la 24 şi respectiv 48 ore dupa prima. Fiecare doza se administrează în microperfuzie, pe durata a 15 minute.

In unele situatii (cardiopatii ducto-dependente), mentinerea deschisa a canalului arterial este esentiala. Acestea sunt: atrezia de tricuspida, stenoza stransa sau atrezia de artera pulmonară, dextro-transpozitia de vase mari. Mentinerea deschisa a canalului arterial se poate realiza prin administrarea de Prostaglandina E, pana la realizarea intervenţiei chirurgicale.

Ligatura chirurgicala a canalului arterial permeabil, care se realizeaza în general fara bypass cardiopulmonar, are o mortalitate asociata sub 0,5%. Totusi, la pacienţii cu dilatatie ductala anevrismala sau calcificare ductala, poate fi necesara rezectia cu bypass cardiopulmonar. Datorita riscului endarteritei asociata cu duct patent arterial nereparat (estimat la 0,45% anual dupa a 2-a decada de viata) şi a riscului mic asociat cu ligaturarea, se recomanda sa se ligatureze chirurgical chiar un defect mic sau acesta sa fie ocluzionat cu un device plasat percutan. Odata ce s-a dezvoltat boala vasculara obstructiva pulmonară, ligaturarea chirurgicala sau inchiderea percutana sunt contraindicate.

Stenoza aortică

Cea mai frecventa modificare patologica la pacienţii cu stenoza aortica simptomatica este o valva aortica bicuspida, intalnita la 2-3% din populatie. Este de 4 ori mai frecventa la sexul masculin decat la sexul feminin. 20% din pacienţii cu bicuspidie aortica au o anomalie cardiovasculara asociata, ca PCA sau coarctatia de aorta. La pacienţii cu valva aortica bicuspida, aceasta are o singura comisura

fuzionata şi un orificiu orientat excentric. Desi valva deformata nu este stenotica la naştere, este supusa unui stress hemodinamic anormal, care poate duce la ingrosarea şi calcificarea foitelor valvulare, rezultand imobilitatea lor. La multi pacienţi coexista o anomalie a tunicii medii a aortei deasupra valvei, care predispune pacienţii la dilatatia radacinii aortei. Aria orificiului aortic la un adult normal este de 3-4 cm^2. Stenoza aortica devine importanta hemodinamic daca aria valvulara este redusa la aproximativ 1 cm^2.

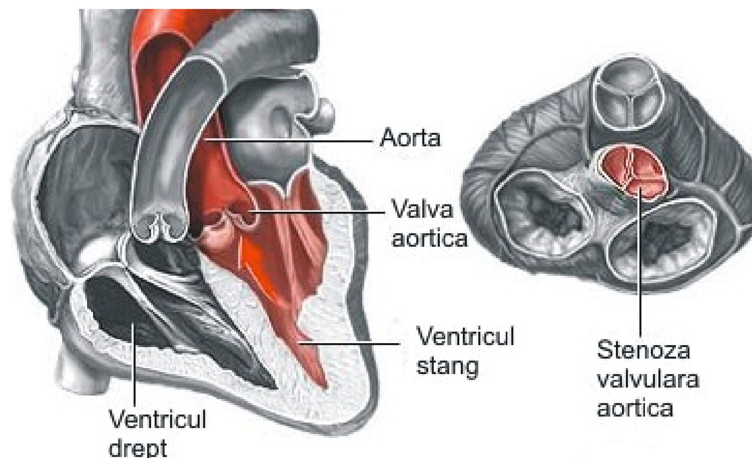


Fig. 27: Stenoza aortica valvulara

Forme anatomice: stenoza aortica valvulara, subvalvulara, supravalvulara.

Stenoza aortica supravalvulara este o forma de obstructie congenitala a tractului de iesire din ventriculul stâng care determina o ingustare localizata sau difuza a aortei ascendente dincolo de marginea superioara a sinusurilor Valsava.

Stenoza aortica subvalvulara este o alta forma de obstructie a tractului de ejectie din ventriculul stâng; desi este clasificata ca o malformaţie congenitala de cord, este rara în copilrie, iar severitatea ei progresiv crescanda şi rata mare de recidiva dupa intervenţia chirurgicala sugereaza ca ar fi o afectiune dobandita.

Clinica

La pacienţii cu stenoza aortica severa, impulsul carotidian este de obicei intarziat şi diminuat, dar poate fi chiar normal la pacienţii varstnici cu artere carotide noncompliante. Componenta aortica a zgomotului II cardiac este diminuata sau inaudibila şi un zgomot IV este prezent. Un suflu sistolic rugos crescendo-descrescendo este audibil pe aria aortica şi adesea iradiaza spre vasele de la baza gatului. Pe masura ce stenoza aortica se accentueaza, suflul are maximumul progresiv mai tarziu în sistola.

Simptomele clasice ale stenozei aortice sunt angina pectorala, sincopa sau presincopa şi insuficienta cardiaca.

Explorari paraclinice

Hipertrofia ventriculară stânga rezulta din agravarea gradata a stenozei aortice şi este de obicei evidenta pe **ECG**.

Daca VS nu se dilata, **radiografia toracică** demonstreaza o silueta cardiaca normala.

La cei mai multi pacienţi, **ecocardiografia transtoracică** Doppler permite o evaluare corecta a severitatii stenozei şi a funcţiei sistolice a VS.

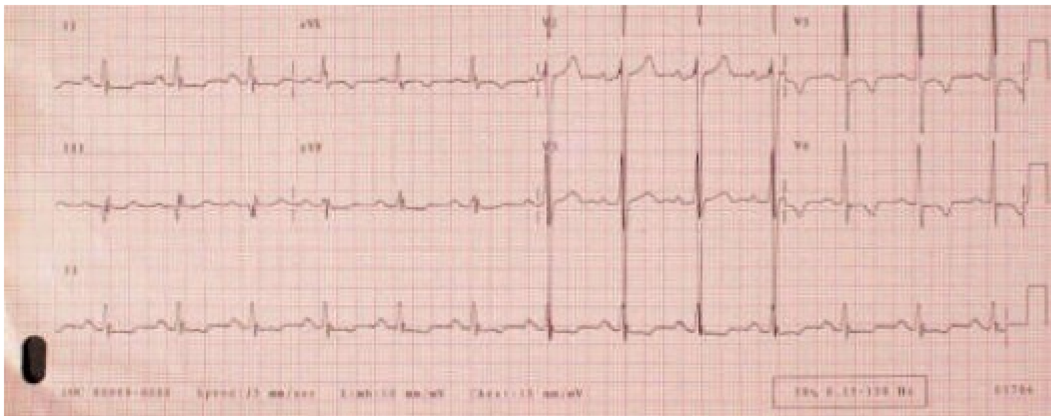


Fig. 28: EKG- HVS



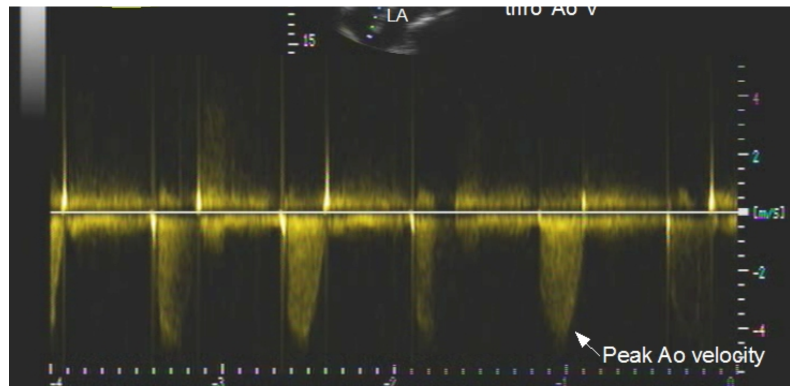


Fig. 29: Radiografie toracică incidenta postero-anterioara - aspect normal

Fig. 30: Ecocardiografie- stenoza aortica

Cateterismul cardiac se face pentru a determina severitatea stenozei aortice în cazurile în care aceasta nu poate fi determinata neinvaziv şi pentru a evidentia boala coronariana concomitenta.

Evoluție

Copiii cu stenoza aortica asimptomatici au speranta de viata normala. Ei trebuie sa primeasca profilaxie antibiotica impotriva endocarditei infectioase. Odata aparute simptomele, supravietuirea este limitata: supravietuirea medie este doar de 5 ani dupa ce

apare angina, 3 ani dupa ce apare sincopa şi 2 ani dupa aparitia simptomelor de insuficienta cardiaca.

Astfel, pacienţii cu stenoza aortica simptomatica trebuie supusi inlocuirii valvulare.

Stenoza pulmonară

Obstructia caii de iesire a VD este valvulara la 90% din pacienţi, iar la restul este supravalvulara sau subvalvulara.

Stenoza supravalvulara pulmonară rezulta din ingustarea trunchiului pulmonar, bifurcatiei sale sau ramurilor sale periferice. Coexista adesea cu alte anomalii cardiace congenitale (stenoza valvulara pulmonară, DSA, DSV, PCA sau tetralogia Fallot). Este o trasatura comuna a **sindromului Williams**,

care se caracterizeaza prin hipercalcemie infantila, facies elfin şi retardare mintala, plus stenoza supravalvulara pulmonară.

Stenoza subvalvulara pulmonară, care este cauzata de ingustarea infundibulului ventricular drept sau subinfundibulului, apare de obicei în asociere cu un DSV.

Stenoza valvulara pulmonară de obicei este o anomalie izolata, dar poate surveni în asociere cu DSV sau poate duce la stenoza subpulmonară secundara hipertrofica. Foitele valvulare de obicei sunt subtiri şi pliabile. Toate trei foitele valvulare sunt prezente şi comisurile sunt fuzionate, astfel incat în timpul sistolei ventriculare valva are forma de dom cu un orificiu mic central. Dintre pacienţii cu stenoza valvulara, 10-15% au foite valvulare displazice, care sunt ingrosate, imobile, şi compuse din tesut mixomatos. Aproximativ doua treimi din pacienţii cu **sindrom Noonan** au stenoza pulmonară data de displazia valvulara. Cand valva devine stenotica şi presiunea sistolica ventriculară dreapta creste, apare un gradient sistolic presional între VD şi artera pulmonară.

-Stenoza pulmonară este considerata usoara daca aria valvei este mai mare de 1 cmp/mp, gradientul transvalvular este mai mic de 50 mm Hg sau presiunea sistolica de varf din VD este sub 75 mm Hg.

-Stenoza pulmonară este considerata moderata daca aria valvei este de 0,5-1 cmp/mp, gradientul transvalvular este 50-80 mm Hg sau presiunea sistolica în VD este de 75-100 mm Hg.

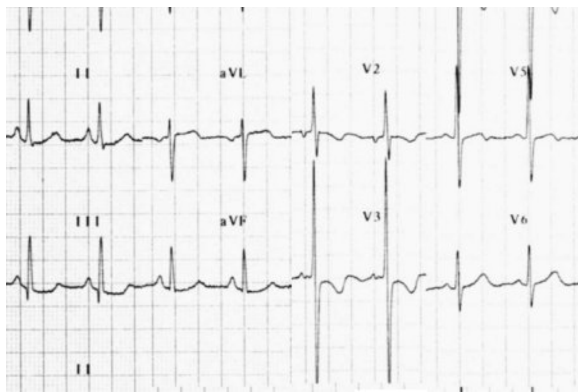
-Stenoza pulmonară severa se caracterizeaza printr-o arie valvulara sub 0,5 cmp/mp, un gradient transvalvular peste 80 mm Hg sau o presiune sistolica în VD peste 100 mm Hg.

Clinica

La pacienţii cu stenoza pulmonară moderata sau severa pot fi palpate un impuls ventricular drept pe marginea stânga a sternului şi un freamat în spatiul II i.c. stâng. Zgomotul I este normal iar zgomotul II este dedublat larg dar se modifica normal cu respiratia. Componenta sa pulmonară este diminuata şi intarziata. Un suflu sistolic aspru, crescendo-descrescendo, care creste în intensitate cu inspirul, este audibil de-a lungul marginii stângi a sternului. Daca valva este pliabila, un clic de ejectie adeseori precede suflul. Tipic, clicul diminua sau dispare cu inspirul. Pe masura ce stenoza devine mai severa, suflul sistolic are intensitate maxima mai tarziu în sistola şi clicul de ejectie se apropie de zgomotul I, eventual devenind suprapus virtual pe el.

Explorari paraclinice

In caz de stenoza pulmonară moderata sau severa, **ECG** arata deviatie axiala dreapta şi hipertrofie ventriculară dreapta.



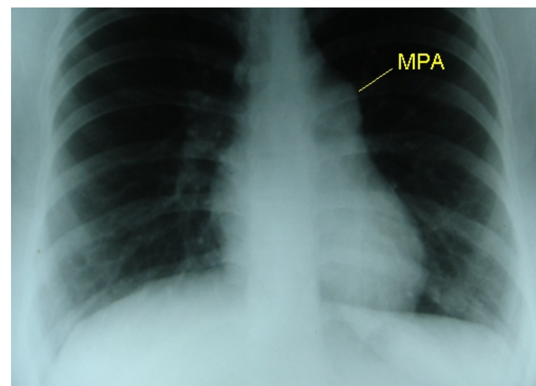


Fig. 31: Electrocardiograma: HVD

Fig. 32: Radiografie toracică postero- anterioara: dilatatie poststenotica a trunchiului AP

Dilatatia poststenotica a trunchiului arterei pulmonare şi vascularizatia pulmonară diminuata sunt evidente pe **radiografia toracică**. Silueta cardiaca este de obicei de dimensiuni normale. O silueta

cardiaca marita poate fi vazuta daca pacientul are insuficienta ventriculară dreapta sau regurgitare tricuspidiana.

Ecocardiografic, sunt evidente hipertrofia VD şi miscarea paradoxala a SIV în timpul sistolei. Locul obstructiei poate fi vizualizat la majoritatea pacienţilor. în mod obisnuit, poate fi apreciata severitatea stenozei prin studiul Doppler, astfel incat nu sunt necesare cateterismul şi angiografia.

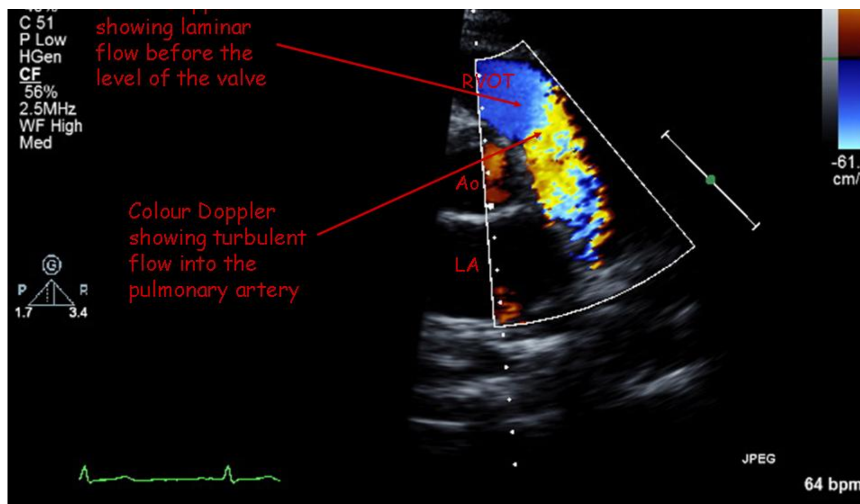


Fig. 33: Ecocardiografie: stenoza pulmonară

Evoluție

Prezenta sau absenta simptomelor, severitatea lor şi prognosticul sunt influentate de severitatea stenozei, funcţia sistolica ventriculară dreapta, şi competenta valvei tricuspide.

Adulţii cu stenoza valvulara pulmonară sunt adeseori asimptomatici. La acestia, boala este identificata prin auscultatia unui suflu sistolic intens. Cand stenoza este severa, pot apare dispneea la efort sau fatigabilitatea. Mai puţin frecvent, pacienţii pot avea durere toracică retrosternala sau sincopa la efort. Eventual poate apare insuficienta ventriculară dreapta, rezultand edemele periferice şi meteorismul abdominal. în final, daca foramenul ovale este patent, poate apare suntul sângelui din AD în AS, cauzand cianoza şi degete hipocratice.

Tratament

Adulţii cu stenoza valvulara pulmonară usoara sunt de obicei asimptomatici. Acesti pacienţi nu necesita corectie. Supravietuirea la acesti pacienţi este excelenta, 94% supravietuind inca 20 ani dupa diagnostic. Pacienţii cu stenoza valvulara usoara care sufera proceduri elective dentare sau chirurgicale trebuie sa primeasca profilaxie antibiotica impotriva endocarditei infectioase.

La pacienţii cu stenoza severa trebuie inlaturata stenoza, deoarece numai 40% din ei nu necesita intervenţia la 10 ani dupa diagnostic.

Pacienţii cu stenoza pulmonară moderata au un prognostic excelent cu terapie fie medicala fie interventionala. Este de obicei recomandata terapia interventionala, de vreme ce majoritatea pacienţilor cu stenoza pulmonară moderata au eventual simptome necesitand un astfel de tratament.

Inlaturarea stenozei valvulare poate fi realizata uşor şi sigur prin valvuloplastie percutana cu balon, iar o întârziere a intervenţiei nu ofera avantaje. Valvuloplastia cu balon, procedura de electie, are de obicei succes, daca valva este mobila şi pliabila. Rezultatele sale pe termen lung sunt excelente. Stenoza subpulmonară secundara hipertrofica care poate apare secundar stenozei valvulare de obicei

regreseaza dupa intervenţie. Inlocuirea valvei este necesara daca valvele sunt displazice sau calcificate sau daca exista regurgitare marcata.

Coarctatia de aorta

Coarctatia de aorta consta tipic într-un inel ca un diafragm care se intinde în lumenul aortei chiar distal de artera subclavie dreapta la locul atasarii ductului aortic (ligamentul arterial). Aceasta conditie determina hipertensiune arterială la brate. Mai rar, coarctatia este imediat proximal de artera subclavie stânga, caz în care se noteaza o diferenta în presiunea arterială între brate. Se dezvolta frecvent o circulatie arterială colaterala extensiva catre trunchiul distal prin arterele toracice interne, intercostale, subclavii şi scapulare.

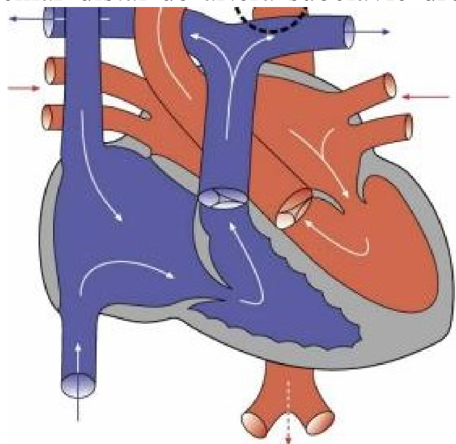


Fig. 34: Coarctatie de aorta

Boala, care este de 2-4 ori mai frecventa la barbati decat la femei, poate apare asociata cu disgenezii gonadale(ex. sindromul Turner), valva aortica bicuspida, DSV, PCA, stenoza sau regurgitarea mitrala sau anevrismul poligonului Willis.

La **examenul fizic**, presiunea arterială sistolica este mai mare la brate decat la picioare dar presiunea diastolică este egala. Astfel, o presiune a pulsului mare este prezenta la brate. Pulsatiile la artera femurala sunt slabe şi intarziate. Se poate palpa un freamat sistolic în incizura suprasternala şi poate fi notata marirea VS. Un clic sistolic de ejectie (datorat unei valve bicuspide aortice) este frecvent prezent, iar zgomotul II este accentuat. Un suflu sistolic de ejectie aspru poate fi identificat de-a lungul marginii stângi a sternului şi în spate, mai ales deasupra coarctatiei. Un suflu sistolic, cauzat de fluxul prin vasele colaterale, poate fi auzit în spate. La aprox. 30% din pacienţi, un suflu sistolic indicand o valva aortica bicuspida este audibil la baza.

Explorari paraclinice

ECG arata de obicei hipertrofie VS.

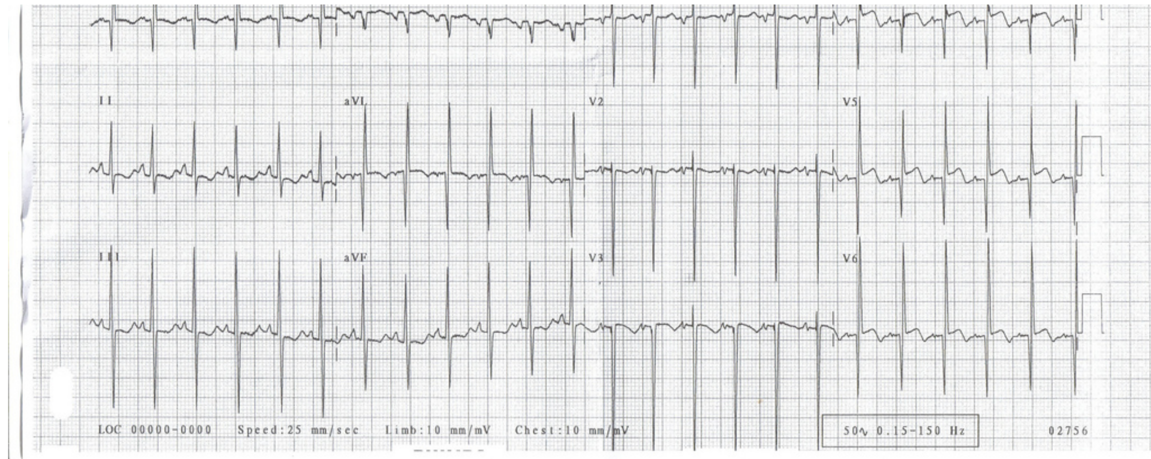


Fig. 35: EKG-HVS

Pe **radiografia toracică**, fluxul colateral crescut prin arterele intercostale cauzeaza incizuri ale treimii posterioare ale coastelor 3-8. Aceste incizuri sunt de obicei simetrice. Incizurile nu sunt vizibile pe coastele anterioare, deoarece arterele intercostale anterioare nu sunt localizate în santurile costale. Coarctatia poate fi vizibila ca o indentatie a aortei şi se poate vedea dilatatie prestenotica sau poststenotica a aortei, producand semnul de « E inversat » sau « 3 ».

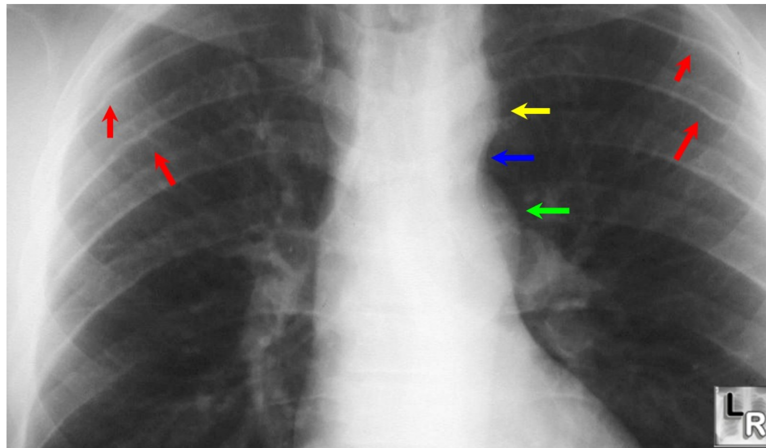


Fig. 36: Radiografie toracică postero-anterioara: coarctatie de aorta

Coarctatia poate fi vizualizata **ecocardiografic**, iar examinarea Doppler face posibila o estimare a gradientului presional transcoarctatie.

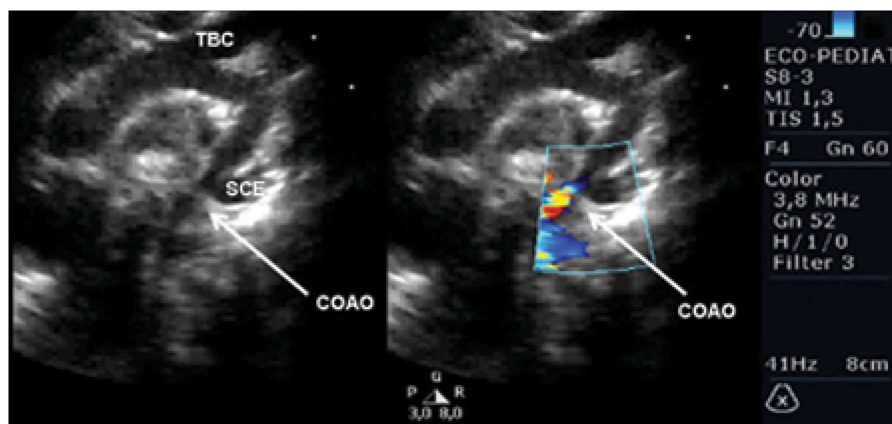


Fig. 37: Ecocardiografie: coarctatie de aorta

Tomografia computerizata, rezonanta magneto-nucleara şi aortografia de contrast furnizeaza informatii anatomice precise privind localizarea şi lungimea coarctatiei. în plus, aortografia permite vizualizarea circulatiei colaterale.

Cei mai multi adulţi cu coarctatie sunt asimptomatici. **Diagnosticul** este pus în timpul unui examen fizic de rutina, cand hipertensiunea arterială sistemica este observata la brate, cu puls arterial femural diminuat sau absent. Cand sunt prezente simptomele, ele sunt de obicei cele ale hipertensiunii : cefalee, epistaxis, ameteli şi palpitatii. Ocazional, diminuarea fluxului sanguin spre picioare cauzeaza claudicatie. Uneori pacienţii solicita consult medical deoarece au simptome de insuficienta cardiaca sau disectie de aorta. Femeile cu coarctatie au în mod deosebit risc mare de disectie aortica în timpul sarcinii.

Complicatiile coarctatiei de aorta includ hipertensiunea arterială, insuficienta ventriculară stânga, disectia de aorta, boala coronariana prematura, endocardita infectioasa şi accidentele cerebrovasculare (datorita ruperii unui anevrism intracerebral). Doua treimi din pacienţii cu vârsta peste 40 ani care au coarctatie de aorta necorectata au simptome de insuficienta cardiaca. Trei sferturi mor pana la vârsta de 50 ani iar 90% pana la 60 ani.

Tratament

Corectia chirurgicala trebuie luata în consideratie pentru pacienţii cu un gradient de presiune transcoarctatie peste 30 mm Hg. Desi dilatatia cu balon reprezintă o alternativa terapeutica, procedura este asociata cu o incidenta mai mare a anevrismului de aorta subsecvent şi coarctatie recurenta fata de corectia chirurgicala.

Complicatiile postoperatorii includ hipertensiunea arterială reziduala sau recurenta, recurenta coarctatiei şi sechelele posibile ale unei valve aortice bicuspide. Incidenta hipertensiunii arteriale persistente sau recurente, ca şi rata de supravietuire, sunt influentate de vârsta pacientului la momentul operatiei. Dintre pacienţii care sunt supusi chirurgiei în timpul copilariei, 90% sunt normotensivi 5 ani mai tarziu, 50% sunt normotensivi 20 ani mai tarziu şi 25% sunt normotensivi 25 ani mai tarziu. în contrast, dintre cei care sunt operati dupa 40 ani, jumatate au hipertensiune arterială persistenta iar multi din cei cu o presiune arterială de repaus normala dupa operatia cu succes au raspuns hipertensiv la efort.

Similar, **supravietuirea** dupa corectia coarctatiei de aorta este influentata deasemenea de vârsta pacientului la timpul corectiei chirurgicale. Dupa corectia chirurgicala în timpul copilariei, 89% din pacienţi supravietuiesc 15 ani mai tarziu şi 83% 25 ani mai tarziu. Cand repararea coarctatiei este facuta cand pacientul are între 20-40 ani, supravietuirea la 25 ani este de 75%. Cand repararea este efectuata la pacienţi peste 40 ani, supravietuirea la 15 ani este de numai 50%.

Cardiopatii cianogene

Pacienţii cu boli cardiace congenitale cianogene au desaturare arterială în oxigen care rezulta prin suntul sângelui venos sistemic în circulatia arterială. Marimea suntului determina severitatea desaturarii. Majoritatea copiilor cu boli congenitale cianotice nu supravietuiesc pana la vârsta adulta fara corectie chirurgicala. La adulţi, cele mai frecvente cauze ale bolilor congenitale cianogene sunt tetralogia Fallot şi sindromul Eisenmenger.

Tetralogia Fallot

Tetralogia Fallot se caracterizeaza printr-un defect septal ventricular mare, o aorta calare pe VS şi VD, obstructie în tractul de iesire al VD (obstructia poate fi subvalvulara, valvulara, supravalvulara sau în ramurile arteriale pulmonare) şi hipertrofie de VD. în asociatie cu tetralogia Fallot pot apare numeroase alte anomalii, incluzand arcul aortic drept la 25% din pacienţi, DSA la 10% (asa-numita pentalogie Fallot) şi anomalii ale arterelor coronare la 10%.

Majoritatea pacienţilor cu tetralogie Fallot au sunt substantial dreapta-stanga şi deci au cianoza. Datorita defectului septal ventricular mare, presiunile din VD şi VS sunt egale. Suntul dreapta-stanga al sângelui venos apare datorita rezistentei crescute la flux în tractul de ejectie al VD, a carei severitate determina marimea suntului. Atat timp cat rezistenta la flux în tractul de ejectie al VD este relativ fixa, modificari în rezistenta vasculara sistemica afecteaza marimea suntului dreapta-stanga. O scădere în rezistenta vasculara sistemica creste suntul dreapta-stanga, în timp ce o creştere în rezistenta vasculara sistemica scade suntul dreapta-stanga.

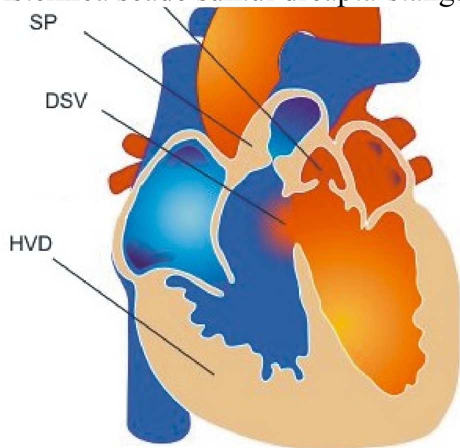


Fig. 38: Reprezentare schematica tetralogie Fallot

Clinica

Majoritatea pacienţilor cu tetralogie Fallot au cianoza de la naştere sau care apare în primul an de viata. în copilarie, acesti pacienţi pot avea crize hipoxice, caracterizate prin tahipnee şi hiperpnee, urmate de agravarea cianozei si, în unele cazuri, pierderea constiintei, convulsii, accidente cerebrovasculare şi chiar moarte. Aceste crize nu mai apar la adolescenti sau adulţi. Adulţii cu tetralogie Fallot au dispnee şi limitarea tolerantei la efort. Ei pot avea complicatii ale cianozei cronice, incluzand eritrocitoza, hipervascozitatea, anomalii ale hemostazei, abcese cerebrale sau stroke şi endocardita. Fara intervenţia chirurgicala, cei mai multi pacienţi mor în copilarie. Rata de supravietuire este de 66% la 1 an, 40% la 3 ani, 11% la 20 ani, 6% la 30 ani şi 3% la 40 ani.

Pacienţii cu tetralogie Fallot au cianoza şi clubbing (hipocratism) digital, a caror severitate este determinata de gradul obstructiei tractului de iesire al VD. Pulsatiile arteriale periferice sunt normale. Se palpeaza un impuls ventricular drept. La unii pacienţi se poate palpa un freamat sistolic (cauzat de fluxul turbulent prin tractul de iesire al VD). Zgomotul I este normal, dar al 2-lea zgomot este unic,

deoarece componenta sa pulmonară este inaudibila. Un clic de ejectie aortic (datorat unei aorte dilatate şi « calare » pe sept) poate fi auzit. Un suflu sistolic de ejectie, audibil de-a lungul marginii stângi a sternului, este cauzat de obstructia tractului de iesire al VD. Intensitatea şi durata suflului sunt în relatie inversa cu severitatea obstructiei tractului de iesire al VD. Un suflu slab şi scurt sugereaza ca obstructia este severa.

ECG arata deviatie axiala dreapta şi HVD.

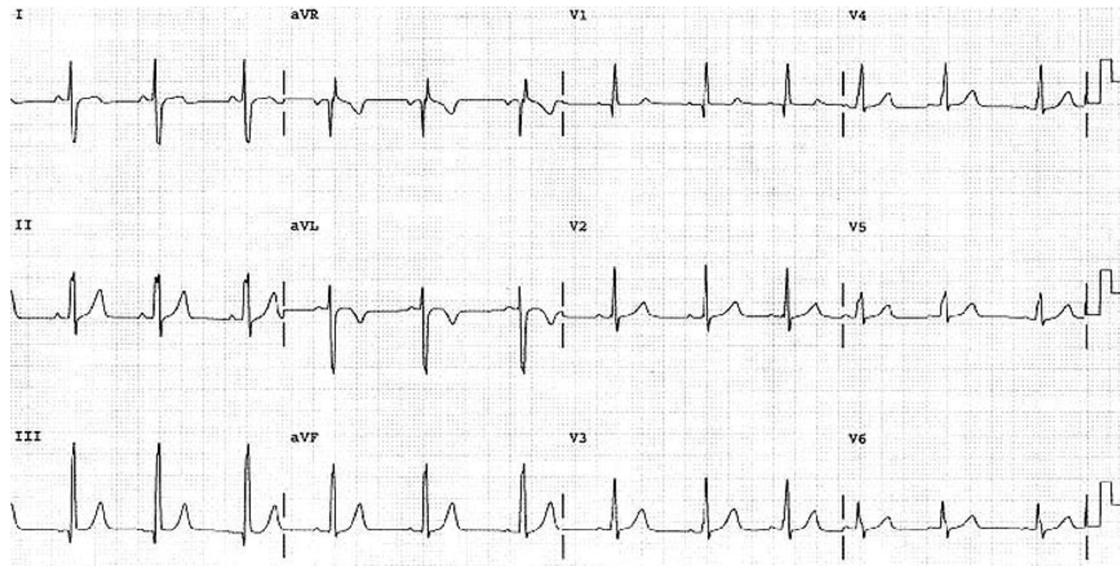


Fig. 39: EKG-HVD

Pe **radiografie**, marimea cordului este normala sau cordul este mic, iar vascularizatia pumonara este diminuata, saraca. Cordul este, clasic, în forma de <u>sabot</u>, cu un apex ventricular drept orientat superior şi un segment arterial pulmonar principal concav. Poate fi prezent un arc aortic situat la dreapta. Desaturarea arterială în oxigen este evidenta, ca şi eritrocitoza compensatorie, a carei marime este proporţionala cu severitatea desaturarii.

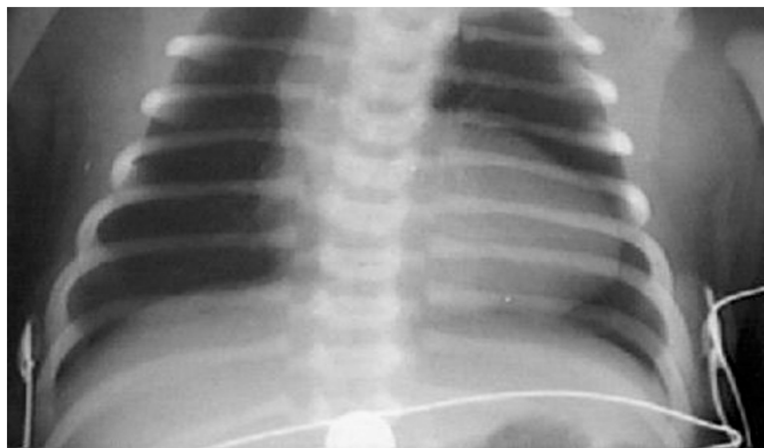


Fig. 40: Radiografie toracică postero-anterioara: cord în sabot

Ecocardiografia este folosita pentru a stabili diagnosticul, ca şi pentru a evalua prezenta anomaliilor asociate, nivelul şi severitatea obstructiei tractului de iesire al VD, marimea arterei pulmonare principale şi ramurilor sale şi numarul şi localizarea defectelor septale ventriculare. Suntul dreapta-stanga prin DSV poate fi vizualizat prin Doppler color iar severitatea obstructiei tractului de ejectie al VD poate fi determinata prin masuratori Doppler spectral.

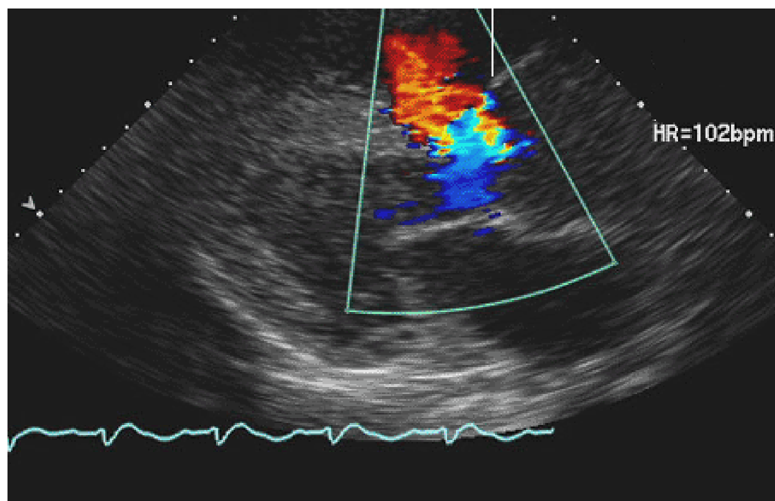


Fig. 41: Ecocardiografie- aorta "calare" pe sept

Prin **cateterism** este posibila confirmarea diagnosticului şi obtinerea de date aditionale, anatomice şi hemodinamice, incluzand localizarea şi marimea suntului dreapta-stanga, nivelul şi severitatea obstructiei tractului de iesire al VD, caracterele anatomice ale tractului de ejectie VD şi arterei pulmonare principale şi ramurilor sale şi originea şi traiectul arterelor coronare.

RMN poate furniza deasemenea multe din aceste informatii.

Corectia chirurgicala este recomandata pentru inlaturarea simptomelor şi imbunatatirea supravietuirii.

Mai demult, nou-născutii erau supusi uneia din cele trei operatii paliative pentru a creste fluxul sanguin pulmonar (toate trei includeau anastomoza unei artere sistemice cu o artera pulmonară), astfel reducandu-se severitatea cianozei şi imbunatatindu-se toleranţa la efort. Aceste proceduri sunt operatia Waterston (o anastomoza latero-laterala a aortei ascendente şi arterei pulmonare drepte), operatia Potts (o anastomoza latero-laterala a aortei descendente şi arterei pulmonare stângi) şi operatia Blalock-Taussig (anastomoza termino-laterala a arterei subclavii la artera pulmonară). Adeseori, totusi, aceste proceduri au fost asociate cu complicatii pe termen lung, ca hipertensiunea pulmonară, supraincarcarea de volum a VS şi distorsiunea ramurilor arteriale pulmonare.

In mod curent, corectia chirurgicala completa (inchiderea DSV şi inlaturarea obstructiei tractului de iesire VD) este realizata cand pacienţii sunt foarte tineri. Mortalitatea operatorie este sub 3% la copii şi 2,5-8,5% la adulţi. în prezent, sunturile paliative sau valvuloplastia pulmonară cu balon sunt realizate numai la nou-născuti cu stare generala foarte grava, la care reparatia completa nu se poate face (cum sunt cei cu artere pulmonare subdezvoltate). Aceste procedee cresc fluxul sanguin pulmonar şi permit arterelor pulmonare sa se mareasca, astfel incat operatia de corectie poate fi facuta mai tarziu. Pacienţii cu tetralogie Fallot (corectata sau necorectata) au risc de endocardita şi trebuie deci sa primeasca profilaxie cu antibiotice inainte de proceduri dentare sau chirurgicale elective.

Desi pacienţii cu tetralogie Fallot corectata sunt de obicei asimptomatici, supravietuirea lor este totusi mai scăzuta decat a unei populatii de control de aceeasi varsta, datorita unui risc crescut de moarte subita (probabil de cauza cardiaca). Intr-unul din studii, rata de supravietuire la 32 ani dupa operatie a fost de 86% la pacienţii cu tetralogie reparata şi 96% în populatia de control de aceeasi varsta. Aritmiile ventriculare pot fi detectate prin monitorizare Holter la 40-50% din pacienţii cu tetralogie Fallot operata şi probabil apar la pacienţii care sunt mai varstnici în momentul corectiei chirurgicale şi la cei cu regurgitare pulmonară moderata sau severa, disfuncţie ventriculară sistolica sau diastolică, by-pass cardiopulmonar prelungit, sau prelungirea intervalului QRS (peste 180 ms). Pacienţii cu tetralogie Fallot operata au frecvent fibrilaţie atriala sau flutter atrial, care pot cauza o morbiditate considerabila.

Pacienţii cu tetralogie Fallot operata au risc pentru alte **complicatii cronice**. Poate apare regurgitarea pulmonară ca o consecinta a repararii chirurgicale a tractului de iesire al VD. Desi chiar regurgitarea substantiala poate fi tolerata perioade lungi, poate apare marirea VD, cu disfuncţie de VD secundara, şi poate fi necesara repararea sau inlocuirea valvei pulmonare. Se poate forma un anevrism la locul unde a fost reparat tractul de iesire al VD. Desi aceste anevrisme sunt de obicei identificate accidental, s-a raportat rareori chiar ruptura lor.

Uneori pacienţii pot avea obstructie reziduala sau recurenta a tractului de iesire al VD, care necesita repetarea operatiei. Aproximativ 10-20% din pacienţii cu tetralogie Fallot operata au defecte septale ventriculare reziduale şi pot necesita repetarea intervenţiei daca defectele sunt suficient de mari. Blocul de ramura dreapta apare în mod obisnuit dupa repararea tetralogiei Fallot, dar blocul atrio-ventricular complet este rar. Poate apare regurgitarea aortica, dar de obicei este usoara.

Boala Ebstein

Boala Ebstein este o anomalie a valvei tricuspide în care foita septala şi adeseori foita posterioara sunt deplasate spre apexul VD iar foita anterioara este de obicei malformata, excesiv de mare şi atasata anormal sau aderenta de peretele liber al VD. Astfel, o portiune din VD este « atrializata » în portiunea atriala a valvei tricuspide iar VD ramas functional este mic. Valva tricuspida este de obicei regurgitanta, dar poate fi şi stenotica. 80% din pacienţii cu boala Ebstein au o comunicare interatriala (DSA sau foramen ovale patent) prin care poate apare suntul sângelui dreapta-stanga.

Severitatea tulburarilor hemodinamice la pacienţii cu boala Ebstein depinde de gradul deplasarii şi statusul functional al foitelor valvei tricuspide. Pacienţii cu deplasare apicala usoara a foitelor tricuspidiene au o funcţie valvulara normala, în timp ce aceia cu deplasare severa a foitelor

tricuspidiene sau atasare anormala a valvei anterioare, cu disfuncţie valvulara, au presiuni crescute în AD şi sunt dreapta-stanga interatrial.

In mod similar, prezentarea clinica a bolii Ebstein variaza de la insuficienta cardiaca severa la fat sau nou-născut pana la absenta simptomelor la un adult care este diagnosticat incidental.

Cand anomalia Ebstein este descoperita în timpul vietii fetale, rata mortalitatii uterine este mare. Nou-născutii cu boala severa au cianoza, cu insuficienta cardiaca şi un suflu aparut din primele zile de viata. O ameliorare tranzitorie poate apare cand rezistentele vasculare pulmonare scad, dar situatia se inrautateste dupa inchiderea ductului arterial, astfel scazand fluxul sanguin pulmonar.

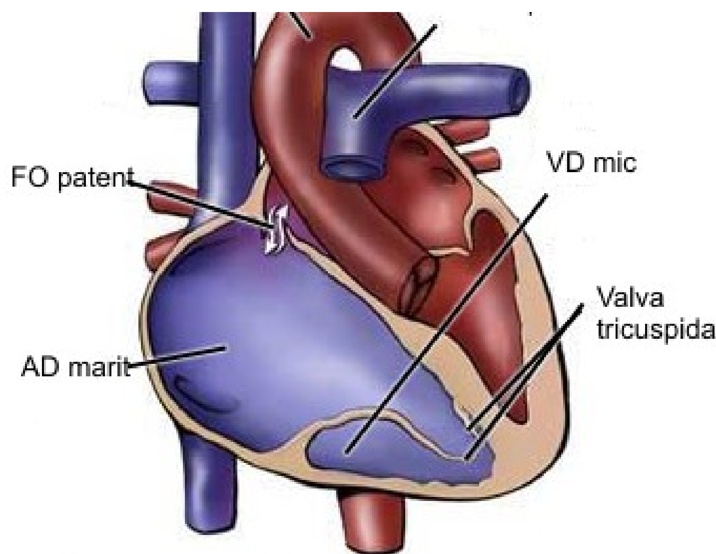


Fig. 42: Diagrama bolii Ebstein

Copiii mai mari cu boala Ebstein vin adeseori la consultatie datorita unui suflu descoperit intamplator, în timp ce adolescentii şi adulţii se prezinta cu aritmii supraventriculare.

La adolescentii cu boala Ebstein, cei mai importanti predictori ai prognosticului sunt clasa functionala NYHA, marimea inimii, prezenta sau absenta cianozei şi prezenta sau absenta tahicardiilor paroxistice atriale. Aceste tahicardii pot duce la insuficienta cardiaca, inrautatirea cianozei şi chiar sincopa. Pacienţii cu boala Ebstein şi comunicare interatriala au risc de embolii paradoxale, abcese cerebrale şi moarte subita.

La **examenul fizic**, severitatea cianozei depinde de marimea suntului dreapta-stanga. Zgomotele I şi II sunt dedublate larg, iar zgomotul III sau IV sunt deseori prezente, rezultand un ritm în 3 sau 4 timpi. Un suflu sistolic, cauzat de regurgitarea tricuspidiana, este de obicei prezent pe marginea stânga a sternului. Poate fi prezenta hepatomegalia (rezultand din congestia pasiva hepatica datorata presiunii atriale drepte crescute).

Unde P inalte şi largi apar frecvent pe **ECG**, ca şi blocul de ramura dreapta. Blocul atrio-ventricular de gradul I apare de asemenea frecvent. Aproximativ 20% din pacienţii cu boala Ebstein au preexcitatie ventriculară pe calea unui fascicul accesoriu între atriu şi ventricul (sindrom Wolff-Parkinson-White), iar unda delta poate fi prezenta.

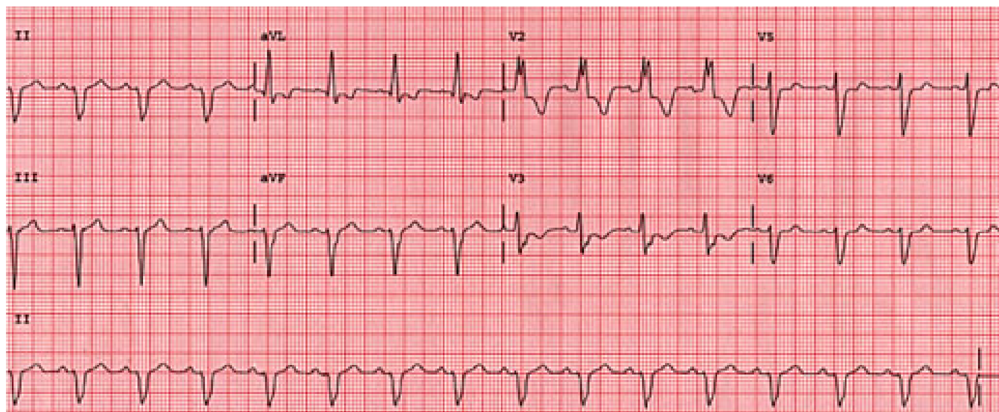


Fig. 43: EKG- bloc de ram drept

Datele radiologice depind de severitatea anomaliei anatomice. în cazurile usoare, marimea inimii şi vascularizatia pulmonară sunt normale. în cazurile mai severe este prezenta cardiomegalia marcata, datorata mai ales maririi AD. în cazurile severe (cu VD functional mic şi sunt marcat dreapta-stanga), vascularizatia pulmonară este scăzuta.



Fig. 44: Teleradiografie- cardiomegalie gigant

Ecocardiografia este folosita pentru a evalua dilatatia AD, deplasarea anatomica şi distorsiunea foitelor valvulare tricuspidiene şi severitatea regurgitarii sau stenozei tricuspidiene. în plus, pot fi determinate prezenta şi marimea suntului interatrial (prin Doppler color sau imagine de contrast cu microbule) ca şi prezenta anomaliilor cardiace asociate.

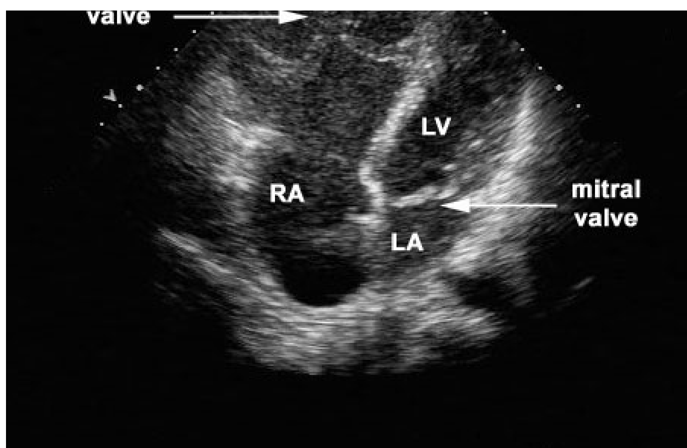


Fig. 45: Ecocardiografie- boala Ebstein

Evaluarea electrofiziologica este necesara la pacienţii cu tahiaritmii atriale.

Managementul bolii Ebstein se centreaza pe preventia şi tratamentul complicatiilor. Este recomandata profilaxia impotriva endocarditei infectioase.

Pacienţii cu insuficienta cardiaca simptomatica primesc diuretice şi digoxin. Cei cu aritmii atriale pot fi tratati farmacologic sau cu ablatie prin cateter (daca prezinta o cale accesorie). Ablatia cailor accesorii are o rata mai mica de succes la pacienţii cu boala Ebstein decat la cei cu cord structural normal, iar riscul de recurenta a aritmiei este mai mare. La copiii cu boala Ebstein severa se creeaza un sunt arterial de la circulatia sistemica la circulatia pulmonară pentru a creste fluxul sanguin pulmonar, astfel scazand cianoza. Interventii chirurgicale ulterioare pentru a crea un cord univentricular (de exemplu prin procedeul Fontan) pot fi deasemenea luate în consideratie la nou-născuti.

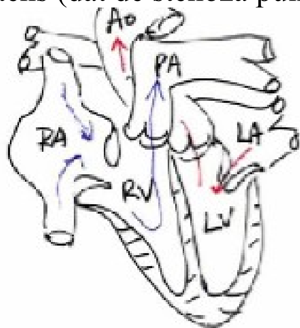
Repararea sau inlocuirea valvei tricuspide în asociere cu inchiderea comunicarii interatriale este recomandata pentru pacienţii mai varstnici, care au simptome severe în ciuda terapiei medicale. în plus, repararea sau inlocuirea trebuie luate în consideratie la pacienţii cu simptome mai puţin severe care au marire cardiaca, deoarece aceasta are prognostic prost. Cand este posibila, repararea valvei este preferabila inlocuirii valvulare, deoarece este asociata cu o mortalitate mai scăzuta şi are mai putine complicatii pe termen lung. Totusi, cand este necesara inlocuirea valvulara, este preferabila o bioproteza unei proteze mecanice. Complicatiile chirurgiei de corectie a bolii Ebstein includ blocul atrio-ventricular complet, persistenta aritmiilor supraventriculare, regurgitarea tricuspidiana reziduala dupa repararea valvei şi disfuncţia valvei protetice.

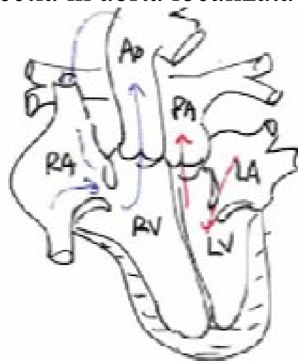
Transpozitia vaselor mari

In **D-transpozitia arterelor mari** (cunoscuta ca **transpozitie completa**), aorta porneste intr-o pozitie anterioara din ventriculul drept şi artera pulmonară porneste din ventriculul stâng. Astfel, exista o separare completa între circulatia pulmonară şi sistemica : sângele venos sistemic traverseaza AD, VD, aorta şi circulatia sistemica, în timp ce sângele venos pulmonar traverseaza AS, VS, artera pulmonară şi circulatia pulmonară. Pentru ca un nou-născut cu aceasta boala sa supravietuiasca trebuie sa existe o comunicare între cele doua circulatii. La aproximativ 2/3 din pacienţi nu exista alte defecte cardiace asociate, astfel incat ductul arterial şi foramenul ovale permit comunicarea între cele doua circulatii. Nou-născutii cu aceasta boala au cianoza severa.

Cealalta treime din pacienţi care au defecte asociate care permit amestecul intracardiac al sângelui (DSA, DSV sau PCA) sunt mai puţin critici, avand cianoza mai puţin severa. Totusi, ei au risc de insuficienta ventriculară stânga datorita supraincarcarii de volum cauzata de suntul stânga-dreapta.

Pacienţii cu transpozitie completa au cianoza de la naştere şi adeseori au insuficienta cardiaca în perioada de nou-născut. Datele obţinute la examenul fizic sunt nespecifice. Nou-născutii au cianoza şi tahipnee. Zgomotul II este unic şi intarit (datorita pozitiei anterioare a aortei). La pacienţii cu cianoza usoara poate fi auzit un suflu holosistolic dat de un DSV. Mai poate fi auzit un suflu sistolic de ejectie puţin intens (dat de stenoza pulmonară, ejectia în aorta localizata anterior sau ambele).





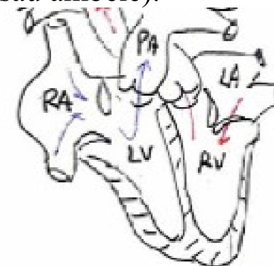


Fig. 46:
Cord normal: concordanta atrioventriculară şi ventriculoarterială

Fig. 47:
D-TVM: concordanta atrioventriculară, discordanta ventriculoarterială

Fig. 48:
L-TVM: discordanta atrioventriculară si ventriculoarterială



ECG arata deviatie axiala dreapta şi hipertrofie ventriculară dreapta (ventriculul drept este ventricul sistemic). Pacienţii cu un DSV mare sau PCA şi cei cu stenoza pulmonară au hipertrofie ventriculară stânga.

Fig. 49: Radiografie toracică postero-anterioara: cord cu aspect de "ou"

Radiografia toracică arata cardiomegalie cu vascularizatie pulmonară crescuta. Clasic, silueta cardiaca este descrisa ca avand forma de « ou », cu un « colet » ingust.

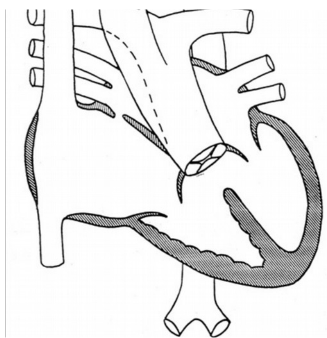
Fara intervenţie, pacienţii cu transpozitie completa au un prognostic rezervat. Daca amestecul sângelui intracardiac nu este imbunatatit, apar hipoxemia progresiva şi acidoza. Rata mortalitatii este de 90% pana la vârsta de 6 luni. Nou-născutii care au cianoza mai puţin severa (datorita unui DSV masurabil sau PCA) au o evoluție mai buna în perioada neonatala, dar boala vasculara pulmonară obstructiva (datorita fluxului sanguin pulmonar crescut) se dezvolta mai frecvent decat la nou-născutii cu cianoza mai severa. Nou-născutii cu cianoza mai puţin severa au probabil mortalitate operatorie mai mare şi probabilitate mai mica de a beneficia de repararea completa a defectului.

Managementul imediat al transpozitiei complete include crearea unui amestec intracardiac sau creştere marimii sale. Aceasta poate fi realizata cu o infuzie de prostaglandina E (pentru a mentine sau restabili patenta ductului arterial), crearea unui DSA prin septostomie atriala cu balon (procedeul Rashkind), sau ambele. în plus, oxigenul este administrat la majoritatea pacienţilor (pentru scăderea rezistentei vasculare pulmonare şi pentru a creste fluxul sanguin pulmonar), ca şi digoxin şi diuretice (pentru tratamentul insuficientei cardiace).

Doua procedee chirurgicale au fost folosite la pacienţii cu transpozitie completa a vaselor mari. Prin abordarea initiala, cunoscuta ca operatia de « switch » atrial (operatia Mustard sau Senning), septul atrial a fost excizat, apoi a fost construit un conduct în atrii pentru a directiona sângele venos sistemic prin valva mitrala în VS şi sângele venos pulmonar prin valva tricuspida în VD. Astfel, circulatia fiziologica a fost restabilita. Totusi, dupa realizarea acestui procedeu, VD continua sa functioneze ca « ventricul sistemic ». Aceasta operatie corecteaza cianoza şi imbunatateste supravietuirea. Complicatiile asociate sunt fisura conductului atrial (adesea nemanifesta clinic), obstructia conductului (adesea insidioasa şi frecvent asimptomatica), disfuncţia nodului sinusal şi aritmiile atriale, în special flutterul atrial, disfuncţia VD (sistemic) şi un risc crescut de moarte subita.

Operatia de « switch » atrial a fost inlocuita cu operatia de « switch » arterial, în care artera pulmonară şi aorta ascendenta sunt sectionate deasupra valvelor semilunare şi arterelor coronare şi apoi schimbate între ele, astfel incat aorta este conectata la valva “neoaortica” (fosta valva pulmonară) care are originea în VS, iar artera pulmonară este conectata la valva “neopulmonară” (fosta valva aortica) care are originea în VD. Arterele coronare sunt reimplantate în “neoaorta” pentru a restabili circulatia coronariana normala. Aceasta operatie poate fi realizata la nou-născuti şi se asociaza cu o mortalitate operatorie scăzuta şi un prognostic excelent pe termen lung.

Truncchiul arterial comun



Trunchiul arterial comun este o anomalie cardiovasculara congenitala caracterizata prin existenta unui singur trunchi arterial cu originea în ventriculii de aspect normal, la nivelul unei singure valve semilunare (truncale). Arterele pulmonare isi au originea în acest trunchi arterial distal de originea arterelor coronare şi proximal fata de primul ram brahicefalic al arcului aortic.

Anomalia se insoteste de obicei de defect septal ventricular; poate coexista şi uncanal arterial permeabil.

Trunchiu larterial isi are de obicei originea în ambii ventriculi, insa exista şi cazuri în care isi acesta emerge doar din VD sau VS.

Factori de risc

- rubeola materna

- unul parinti cu malformaţie cardiaca congenitala
- consumul excesiv de alcool în timpul sarcinii
- diabetul zaharat matern
- utilizarea unor medicamente în timpul sarcinii
- sindrom Down

Simptomatologie:

- semne de sunt stânga-dreapta
- puls foarte amplu
- Dispnee, tahipnee
- Cianoza
- Degete hipocratice
- Astenie la eforturi mici
- Letargie
- Dificultati de alimentaţie
- Scădere în greutate
- Întârziere în creştere şi dezvoltare

Explorari paraclinice:

- radiologic: cord „in sabot" sau „ovoid"
- Examenul ecocardiografic stabileste diagnosticul.



Tratament

Tratamentul medical vizeaza în primul rand complicatiile, în special insuficienta cardiaca. Tratamentul chirurgical se face în funcţie de tipul fiziopatologic. La cei cu debit pulmonar crescut se realizaza în primul an un „banding" care creste supravietuirea, corectia totala facandu-se la 1-2 ani

Complicatii

- tulburari respiratorii
- hipertensiune pulmonară
- insuficienta cardiaca
- endocardita infectioasa

Complicatii tardive: hipertensiune pulmonară progresiva, stenoza valvulara, insuficienta valvulara, aritmii

Sindromul Eisenmenger

Un pacient cu sindrom Eisenmenger are un sunt mare stânga-dreapta care cauzeaza boala vasculara pulmonară severa şi hipertensiune pulmonară, cu schimbarea directiei suntului. în sunturile mari stânga-dreapta, expunerea vascularizatiei pulmonare la fluxul sanguin crescut ca şi presiunea crescuta duc deseori la boala vasculara pulmonară obstructiva. Alterarile morfologice initiale (hipertrofia mediei arteriolelor pulmonare, proliferarea intimala şi fibroza şi ocluzia capilarelor şi arteriolelor mici) sunt potential reversibile. Totusi, cand boala progreseaza, cele mai avansate modificari morfologice (leziunile plexiforme şi arterita necrotizanta) sunt ireversibile. Rezulta obliterarea majoritatii patului vascular pulmonar, ducand la rezistenta vasculara pulmonară crescuta. Pe masura ce rezistenta vasculara pulmonară se apropie de sau depaseste rezistenta sistemica, suntul se inverseaza.

Clinica

Modificarile morfologice în vascularizatia pulmonară care apar în sindromul Eisenmenger incep de obicei în copilarie, dar simptomele pot sa nu apara pana la vârsta de copil mare sau adult tanar. La multi pacienţi, congestia pulmonară de la vârsta de nou-născut (rezultat al suntului mare stânga-dreapta) dispare mai tarziu sau la copilul mic, pe masura ce rezistenta vasculara pulmonară creste şi marimea suntului scade. Astfel, pacientul poate avea un suflu în copilarie care dispare (cand boala pulmonară progreseaza şi marimea suntului scade), ducand la premisa greşita ca s-a inchis comunicarea intracardiaca. Rareori, pacienţii nu au istoric de congestie pulmonară sau suflu aparut din copilarie.

Cand se dezvolta suntul dreapta-stanga, apare cianoza. Majoritatea pacienţilor vor avea toleranţa la efort scăzuta şi dispnee de efort, dar aceste simptome pot fi bine compensate ani de zile. Palpitatiile sunt obisnuite şi sunt mai ales datorate fibrilaţiei atriale sau flutterului atrial. Cand apare eritrocitoza, data de desaturatia arterială, pot apare simptomele de hipervascozitate (tulburari vizuale, oboseala, dureri de cap, ameteli şi parestezii). Pot surveni hemoptizii, ca rezultat al infarctului pulmonar sau rupturii arterelor pulmonare dilatate, arteriolelor sau vaselor colaterale aortico-pulmonare.

Deoarece pacienţii cu desaturatie arterială au hemostaza anormala, ei au risc atat pentru sângerare cat şi pentru tromboza. Accidentele cerebro-vasculare pot apare ca rezultat al emboliilor paradoxale, trombozei venoase a vaselor cerebrale sau hemoragiilor intracraniene. în plus, pacienţii cu aceasta boala au risc de abces cerebral.

Pacienţii cu sindrom Eisenmenger pot avea sincope datorita debitului cardiac inadecvat sau, mai rar, unei aritmii. Simptomele de insuficienta cardiaca, care sunt neobisnuite inainte de stadiul avansat de boala, au un prognostic prost. în plus, acesti pacienţi au risc de moarte subita.

La **examenul fizic**, pacienţii au hipocratism digital şi cianoza, a caror severitate depinde de marimea suntului dreapta-stanga. Presiunea venoasă jugulara poate fi normala sau crescuta şi sunt vazute unde v proeminente daca este prezenta regurgitarea tricuspidiana. Pulsatiile arteriale sunt de amplitudine mica. Este prezent un impuls parasternal drept (dat de hipertrofia ventriculară dreapta) iar componenta pulmonară a zgomotului II este intarita (si adeseori palpabila). Suflul cauzat de DSV, PCA sau DSA dispare cand apare sindromul Eisenmenger. Multi pacienţi au un suflu diastolic descrescendo, cauzat de regurgitarea pulmonară, sau un suflu holosistolic, cauzat de regurgitarea tricuspidiana. Un zgomot IV situat în dreapta este de obicei prezent. Plamanii sunt fara raluri. Edemele periferice şi congestia hepatica sunt absente daca nu exista disfuncţie de VD importanta.

ECG arata hipertrofie VD. Aritmiile atriale pot fi prezente, mai ales la pacienţii cu DSA.

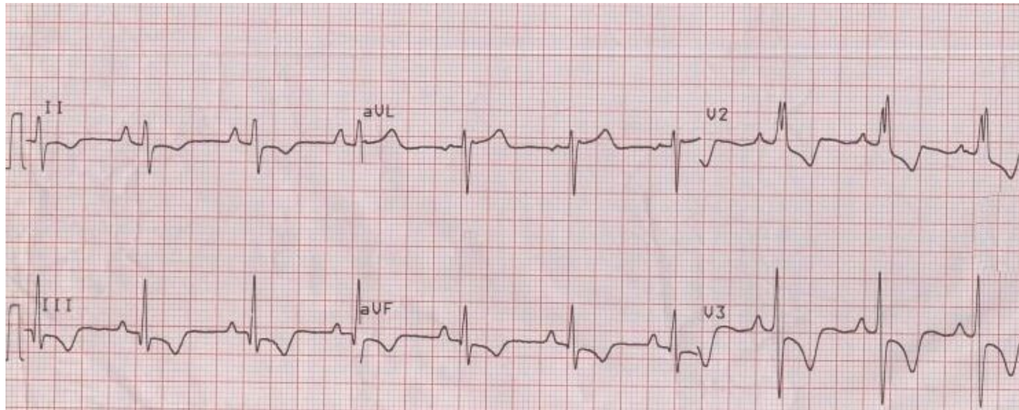


Fig. 50: EKG-HVD

Radiografia toracică releva artere pulmonare centrale proeminente şi circulatie pulmonară scăzuta în periferie (« retezata »). Marimea inimii este normala la pacienţii cu DSV sau PCA, dar cardiomegalia (datorata maririi VD) este vazuta de obicei la cei cu DSA.



Fig. 51: Radiografie toracică postero-anterioara: artere pulmonare centrale proeminente şi circulatie pulmonară scăzuta în periferie

Ecocardiografia transtoracică evidentiaza supraincarcare de presiune a VD şi hipertensiune pulmonară. Defectul cardiac de baza poate fi de obicei vizualizat, desi suntul prin defect poate fi dificil de demonstrat prin Doppler color datorita velocitatii joase a jetului. Ecocardiografia de contrast permite localizarea suntului.

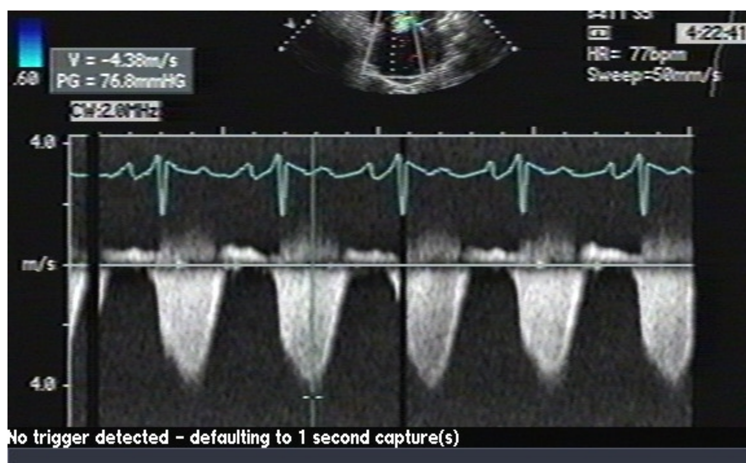


Fig. 52: Ecocardiografie- HTAP

Cateterismul trebuie efectuat la orice pacient cu suspiciune de sindrom Eisenmenger pentru a evalua severitatea bolii vasculare pulmonare şi pentru a cuantifica marimea suntului intracardiac. Trebuie administrate vasodilatatoare pulmonare – ca oxigen, oxid nitric inhalator sau adenozina sau epoprostenol intravenos – pentru a evalua reversibilitatea hipertensiunii pulmonare.

Rata de supravietuire la pacienţii cu sindrom Eisenmenger este de 80% la 10 ani dupa diagnostic, 77% la 15 ani şi 42% la 25 ani. Decesul este de obicei subit, probabil de cauza aritmica, dar unii pacienţi mor prin insuficienta cardiaca, hemoptizii, abcese cerebrale, sau AVC ischemic. Istoricul de sincopa, disfuncţia sistolica de VD evidenta clinic, debitul cardiac scăzut şi hipoxemia severa au un prognostic prost.

Pacienţii cu sindrom Eisenmenger trebuie sa evite depletia de volum intravascular, eforturile fizice intense, altitudinea inalta şi folosirea vasodilatatoarelor. Datorita morbiditatii şi mortalitatii inalte materne şi fetale, sarcina trebuie evitata.

Desi nici o terapie nu s-a dovedit a reduce rezistenta vasculara pulmonară, epoprostenolul intravenos poate fi benefic.

Flebotomia cu substitutie izovolumica trebuie recomandata la pacienţii cu simptome moderate sau severe de hipervascozitate. Ea nu trebuie realizata la pacienţi asimptomatici sau uşor simptomatici (indiferent de hematocrit). Flebotomiile repetate pot duce la deficienta de fier, care poate inrautati simptomele de hipervascozitate, deoarece eritrocitele cu deficit de fier sunt mai puţin deformabile decat cele normale.

Pacienţii cu sindrom Eisenmenger care suporta interventii chirurgicale noncardiace necesita un management meticulos al anesteziei, cu atentie la mentinerea rezistentei vasculare sistemice, minimizarea pierderii de sânge şi depletiei de volum intravascular şi prevenirea embolizarii paradoxale iatrogene. în pregatirea chirurgiei noncardiace, flebotomia profilactica (uzual 1-2 unităţi de sânge, cu inlocuire izovolumica) este recomandata pentru pacienţii cu un hematocrit peste 65% pentru a reduce posibilitatea hemoragiei perioperatorii şi complicatiile trombotice. în general, anticoagulantele şi agentii antiplachetari trebuie evitati, deoarece ei exacerbeaza diateza hemoragica.

Transplantul pulmonar cu repararea defectului cardiac sau transplantul combinat cord-pulmon reprezintă o optiune pentru pacienţii cu sindrom Eisenmenger care au markeri de prognostic prost (sincopa, insuficienta cardiaca dreapta refractara, o clasa functionala mare NYHA sau hipoxemie severa). Datorita succesului oarecum limitat al transplantului şi supravietuirii rezonabile la pacienţii tratati medical, este imperioasa selectia atenta a pacienţilor propusi pentru transplant.

BIBLIOGRAFIE

1.Freeman S, Bean L, Allen E. Ethnicity, sex and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. Genetics în Medicine 2008;10(3):173-180
2.A.G.Dimitriu, C. Iordache, N. Nistor. Pediatrie. Patologie cardiovasculara şi urgente la copil. Casa de editura Venus, 2007: 52-69
3.http://www.surgeryencyclopedia.com/Fi-La/Heart-Surgery-for-Congenital-Defects.html
4.http://www.health.gov.mt/impaedcard/issue/issue3/2440/2440.htm
5.Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus în preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 23 2008;CD003481.
6.Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen?. *J Perinatol*. May 2008;28 Suppl 1:S60-2.
7.www.learningradiology.com/archives04/COW 128-Coarctation/coarctcorrect.htm
8.http://www.scribd.com/doc/16200026/Anatomie-Si-Embriologie-Anul-I-MEDICINA-Note-de-Curs-Sem-I
9.http://www.disease-picture.com/complete-atrio-ventricular-septal-defect/
10.http://my.clevelandclinic.org/disorders/atrial_septal_defect/hic_atrial_septal_defect_asd.aspx
11.http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1056/resources/image/bp/4.html
12.http://www.anaesthetist.com/icu/organs/lung/pted/Findex.htm#cteph.htm
13.http://embryology.med.unsw.edu.au/Notes/heart2.htm
14.http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001400011&script=sci_arttext&tlng=en
15.http://www.fammed.wisc.edu/medstudent/pcc/ecg/hypertrophy_f.html
16.http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/766/resources/image/bp/2.html
17.http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18075.htm
18.http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_academic_physician_assistants/volume_3_number_2_7/article_printable/shortness_of_breath_in_an_obese_young_man.html
19.http://cardiophile.org/2008/10/continuous-wave-cw-doppler-imaging-in-aortic-stenosis.html
20.http://www.cardiophile.net/2009/08/pulmonary-stenosis-x-ray-chest-pa-view.html
21.http://www.yorksandhumberhearts.nhs.uk/templates/Page.aspx?id=872
22.http://embryology.med.unsw.edu.au/Notes/heart2.htm
23.http://www.learningradiology.com/archives04/COW%20128-Coarctation/coarctcorrect.htm
24.http://www.rbccv.org.br/imprimir_ing.asp?id=638
25.http://www.healthbase.com/resources/medical-procedures/cardiac-procedures/tetralogy-of-fallot-repair.html
26.http://cardiophile.org/2009/09/apical-five-chamber-view-in-tetralogy-of-fallot.html
27.http://www.riversideonline.com/health_reference/Disease-Conditions/DS00805.cfm
28.http://www.fammed.wisc.edu/medstudent/pcc/ecg/fascicular_block.html
29.http://www.learningradiology.com/images/caseoftheweekimages/COW%20Gallery%20VL/index.html
30.http://www.wikidoc.org/index.php/Echo_in_Ebstein%27s_anomaly_of_the_tricuspid_valve
31.http://www.yale.edu/imaging/chd/e_eisenmenger/index.html
32.Collett RW, Edwards JE: Persistent truncus arteriosus: a classification according to anatomic types. Surg Clin North Am 1949; 29: 1245-70.
33."Persistent Truncus Arteriosus: Congenital Cardiovascular Anomalies: Merck Manual Professional". Retrieved 2007-11-04.
34.eMedicine - Truncus Arteriosus : Article by Doff McElhinney, MD". Retrieved 2007-11-04.
35.Van Praagh R, Van Praagh S (1965). "The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases". *Am. J. Cardiol.* **16** (3): 406–25. doi:10.1016/0002-9149(65)90732-0. PMID 5828135.

VII.7. BOALA KAWASAKI

C. IORDACHE, ALINA-COSTINA LUCA

Definiţie

Boala Kawasaki sau sindromul mucocutanat şi ganglionar infantil este o vasculită acută multisistemică, de etiologie necunoscută care apare la copilul sub vârsta de 5 ani; este caracterizată clinic prin febră persistentă peste 5 zile, congestie conjunctivală, modificări mucoase şi cutanate, tumefacţia mâinilor şi picioarelor urmată de descuamaţia palmo-plantară, adenopatii cervicale şi evoluţie prelungită cu numeroase complicaţii.

Epidemiologie

Boala a fost descrisă:
- iniţial în Japonia de către Tomisaki Kawasaki, unde morbiditatea este de 13 cazuri la 100.000 de copii pe an;
- ulterior au fost semnalate sporadic cazuri sau mici focare în SUA, Hawai, Franţa etc. din 1992 au fost publicate cazuri şi în România.
- s-ar părea că apare mai rar în Africa sub-sahariană.

Incidenta
- sezonieră (se depistează mai ales iarna şi primăvara);
- afectează numai copii;
- majoritatea bolnavilor au vârsta sub 5 ani iar după vârsta de 8 ani cazurile sunt excepţionale;
- sexul masculin este mai frecvent afectat;
- a fost descrisă la Iaşi şi Bucureşti

Etiologie
- Etiologia bolii este necunoscută.

Patogenie
- s-ar părea că sunt implicate toxine bacteriene asemănătoare cu cele care produc şocul toxic în infecţiile cu stafilococ;
- s-a încercat cultivarea streptococului şi a stafilococului care produc asemenea toxine la copiii cu boala Kawasaki;
- nu s-a putut demonstra rolul direct al altor agenţi infecţioşi cum ar fi ricketsii sau retrovirusuri;
- nu sunt informaţii că răspunsul imun ar juca un rol în patogenia bolii;
- s-a remarcat creşterea numărului de limfocite T, dar care au fost corelate cu stimularea determinată de toxine;

Debutul bolii este cu un episod infecţios cu:
- febră;
- congestie cojunctivală bilaterală;
- modificări ale gurii şi mucoasei bucale;

- exantem pe trunchi;
- adenopatii cervicale unilaterale.

Ulterior, boala trece în stadiul al II-lea, subacut cu:

- fenomene imunopatologice;
- manifestări cardiovasculare;
- în majoritatea cazurilor survine decesul brusc şi dramatic între a 11-a şi a 21 -a zi de la debut.

In cel de-al III-lea stadiu, de convalescenţă (între a 21-a zi şi a 60-a zi de la debut) survin:

- dispariţia manifestărilor clinice;
- persistenţa afectării cardiace;
- cu posibil deces prin infarct miocardic sau cardiopatie ischemică.

Manifestari clinice

- Principalele semne clinice care permit afirmarea diagnosticului de boală Kawasaki sunt:

1. Febra:

- (38°-40°C) cu durată de cel puţin 5 zile;
- de etiologie necunoscută;
- rebelă la antibioterapie.

2. Conjunctivită:

- bilaterală;
- neexudativă;
- fără keratită;
- apare în primele zile.

3. Modificări ale gurii şi mucoasei bucale:

- cheilită (buze roşii, fisurate);
- glosită (libă roşie, zmeurie);
- eritem difuz orofaringian.



Fig. 1. Glosita

4. Rash eritematos:

- nevezicular (morbiliform, scarlatiniform, urticarian);
- situat în principal la nivelul trunchiului.



Fig. 2. Rash eritematos

5. Modificări ale extremităţilor constând din:
- eritem al palmelor şi plantelor;
- edem şi induraţia mâinilor şi picioarelor;
- descuamarea pulpei degetelor.



Fig. 3. Eritem palmar

6. Adenopatia cervicală:
- cu dimensiuni de 1,5 cm şi peste;
- nesupurativă;
- unilaterală însoţită sau nu de torticolis;
- caracteristică în special copilului mare. Susţinerea diagnosticului se face în prezenţa a 5 din cele 6 semne clinice principale descrise.

La simptomatologia de mai sus se mai pot asocia:

a) Afectarea cardiacă:

- survine la 15-35% din cazuri;
- include:
  - miocardita (cu disritmie sau insuficienţă cardiacă congestivă);
  - pericardita acută;

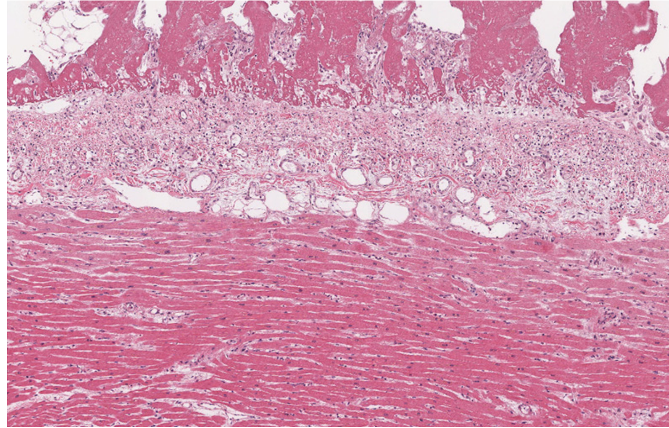


Fig. 4. Inflamaţia acuta exsudativa - Pericardita fibrinoasa

  - vasculită coronariană cu anevrisme ale arterelor coronare care ulterior se pot tromboza fiind urmate de ischemie miocardică şi chiar infarct. Paraclinic, dilatatia anevrismală a coronarelor este pusă în evidenţă prin echo-2D (când depăşeşte 3 mm diametru); electrocardiografie (constatându-se apariţia undei Q patologice cu DI AVL şi precordialele 1-3 sau cu DII - DIII şi AVF, fără inversarea undei T), sau poate fi pusă în evidenţă angiografic.

b) Adesea se asociază la tabloul clinic al bolii Kawasaki:

- artralgii sau chiar artrită;
- mialgii;
- dureri abdominale, diaree, disfuncţie hepatică şi pancreatică, hidrops acut al veziculei biliare;
- meningită aseptică;
- uretrită etc.

Manifestari paraclinice:

- Examenele de laborator pun în evidenţă:
- anemie uşoară (Hb < 8,7 ± 1,9 g%);
- leucocitoză (> 22.830 ± 8.750);
- polinucleoză (70 ± 10%);
- trombocitoză (500.000 - 1.000.000/mm3)
- VSH crescută; fibrinogen crescut;
- pozitivitatea proteinei C reactive;
- creşterea 0,2 globulinei
- prezenţa unor anticorpi:

- anticorpi anticelule endoteliale;
- anticorpi anticitoplasma neutrofitelor (ANCA);

- prezenţa:
  - interleukininei 1 (ILi)
  - factorului de necroză tumorală (TNF);
  - interferonului *y* (IFN-y).
- creşterea numărului limfocitelor T4, Tg;
- activarea celulelor NK (natural killer cells);
- prezenţa CIC crescute;
- hiper IgM şi hiper IgA.

Diagnostic pozitiv:

- Se bazează pe prezenţa a 5 dintre cele 6 semne clinice la care se adaugă alte semne şi simptome semnficative (clinice şi paraclinice) descrise anterior.

Diagnostic diferential:

Se impune cu:

- boli eruptive virale: rujeola, rubeola, infecţia cu virus Epstein-Barr;
- infecţii cu streptococ beta hemolitic grup A (scarlatina);
- sindromul Stevens-Johnson;
- alergii medicamentoase;
- artrita reumatoidă (forma sistemică)
- leptospiroza;
- alte vasculite.

Tratament

Boala este autolimitată cu excepţia anevrismelor coronariene.

Boala Kawasaki răspunde rapid la **tratamentul cu imunoglobuline de uz intravenos, daca acestea se administrează precoce.**

- febra şi manifestările sistemice dispar după 2 de ore de tratament;
- previne afectarea vaselor coronare;
- se administrează 2 g/kg în doza unica la 10-12 ore;
- se administrează 10 zile pentru profilaxia complicaţiilor coronare;
- se administrează la pacienţii simptomatici febrili, în primele 10 zile de la debut produce o ameliorare semnificativă clinic;
- efecte adverse: reacţii anafilactice, febră, frison, cefalee, curbatură
- nu se vor administra vaccinările: antirujeolică

- terapia cu aspirină:
  - este indicată în timpul perioadei febrile a bolii;
  - sunt necesare concentraţii serice de 20-30 mg/dl dar care sunt greu de obţinut chiar dacă se administrează doze mari de 100 mg/k g/24 ore în timpul perioadei febrile sau în primele 14 zile de boală;
  - doza de aspirină va scădea apoi la 5 mg/kg/24 ore menţinându-se această doză timp de 8 săptămâni (până la nonnalizarea VSH-ului şi a numărului de trombocite);
  - doze mai mici de aspirină cu sau fără dipiridamol (3-6 mg/kg) se continuă până când leziunile coronariene se rezolvă;

- dacă în perioada tratamentului cu aspirină bolnavul face varicelă sau gripă se înlocuieşte tratamentul cu dipiridamol pentru a preveni sindromul Reye;
- unii autori recomandă adăugarea de heparină sau warfarină la pacienţii cu anevrisme mari sau multiple, obstructive sau nonobstructive care persistă.

- **Corticoterapia** este rar utilizată iar alţi autori o contraindică deoarece s-a constatat că favorizează apariţia de anevrisme şi nu suprimă tendinţa la agregare a trombocitelor.
- **Terapia trombolitică** cu agenţi cum ar fi streptokinaza este indicată la bolnavii cu tromboze coronariene în curs de constituire sau la cei cu ischemie arterială periferică;
- la bolnavii cu obstrucţie coronariană severă se recomandă **by-pass coronarian**

BIBLIOGRAFIE

1. http://autopsy.stanford.edu/fellowships.html
2. http://www.brown.edu/Courses/Digital_Path/systemic_path/cardio/fp2.html
3. Lorell BH. Pericardial Diseases. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:1478-534.
4. Brady WJ, Perron AD, Martin ML, Beagle C, Aufderheide TP. Cause of ST segment abnormality în ED chest pain patients. *Am J Emerg Med*. Jan 2001;19(1):25-8.
5. Sagristà-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience în a general hospital. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 1993;22(6):1661-5.
6. Soler-Soler J, Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J. A systematic diagnostic approach to primary acute pericardial disease. The Barcelona experience. *Cardiol Clin*. Nov 1990;8(4):609-20.
7. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Oct 2010;11(10):712-22.
8. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol*. Sep 15 2007;100(6):1026-8.
9. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, Rocha-Gonçalves F, Lecour H. Pericardial involvement în human immunodeficiency virus infection. *Chest*. Feb 1999;115(2):418-22.
10. Feinstein Y, Falup-Pecurariu O, Mitrica M, et al. Acute pericarditis caused by Streptococcus pneumoniae în young infants and children: Three case reports and a literature review. *Int J Infect Dis*. Jun 29 2009;
11. http://emedicine.medscape.com/article/156951-overview

VII.8. ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

C. IORDACHE, ALINA-COSTINA LUCA

Endocardita infectioasa este o boala relativ rara, dar potential amenintatoare de viata. Desi progresele inregistrate în imagistica cardiaca, în terapia medicamentoasa şi în tehnicile chirurgicale au imbunatatit prognosticul individual, incidenta bolii a ramas oarecum similara, fiind de aproximativ 3,6-7 cazuri la 100.000 pacienţi/an. Factorii de risc s-au modificat în ultimii ani; protezele intravasculae, infctiile nozocomiale şi hemodializa sunt implicate în mai multe cazuri decat boala reumatismala. Flora implicata în etiologia bolii a evoluat, de asemenea, Staphilococcus aureus fiind considerat în prezent agentul patogen dominant.

Endocardita infectioasa este caracterizata de prezenta vegetatiilor compus din trombocite, fibrina, microorganisme şi celule inflamatorii. Patogeneza endocarditei infectioase implica o secventa complexa de evenimente. Distrugerea endoteliului cauzata de fluxul turbulent intalnita în malformaţiile congenitale de cord cauzeaza depunerea trombocitelor şi fibrinei, ceea ce duce la formarea endocarditei trombotice non-bacteriene. în timpul unui episod acut de bacteriemie, bacteriile adera la leziunea formata, ducand la formarea vegetatiilor, leziunile tipice ale endocarditei.

Tipuri de endocardită infecţioasă

EI trebuie considerată ca o serie de situaţii clinice care sunt uneori foarte diferite unele de altele. În încercarea de a se evita confuzia, următoarele patru categorii de EI trebuie diferenţiate, în funcţie de sediul infecţiei şi de prezenţa sau absenţa materialului străin

intracardiac: EI a inimii stângi pe valva nativă, EI a inimii stângi pe proteză valvulară, EI a inimii drepte şi EI asociată dispozitivelor intracardiace (aceasta din urmă incluzând EI asociată cu prezenţa unui stimulator cardiac sau defibrilator implantabil cu sau fără implicare valvulară) În ceea ce priveşte modalitatea de dobândire a EI, următoarele situaţii pot fi identifi cate: EI comunitară, EI asociată cu serviciile de sănătate (nosocomiale şi non-nosocomiale) şi EI la utilizatorii de droguri intravenoase.

Microbiologie

Potrivit constatărilor microbiologice au fost propuse următoarele categorii de EI:

1. EI cu hemoculturi pozitive

Aceasta este cea mai importantă categorie, reprezentând 85% din toate EI. Microorganisme incriminate sunt cel mai adesea stafilococi, streptococi şi enterococi.

a. Endocardita infecţioasă cauzată de streptococi şi enterococi.

Streptococii orali (anterior cunoscuţi sub denumirea de “viridans”) formează un grup mixt de microorganisme, care cuprinde specii precum: S. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans şi Gemella morbilorum. Microorganisme din acest grup sunt aproape întotdeauna sensibile la penicilină. Membrii grupului ‘S. milleri” sau “S. anginosus” (S. anginosus, S. intermedius şi S. constellatus) trebuie distinşi, deoarece aceştia au tendinţa

de a forma abcese şi de a cauza infecţii hematogene diseminate, care necesită adesea o durată mai mare a tratamentului cu antibiotice. De asemenea, streptococii «defectivi» varianti nutriţionali, recent reclasifi cati în alte specii (Abiotrophia şi Granulicatella), ar trebui să fie, de asemenea, distinşi, deoarece aceştia sunt adesea rezistenţi la penicilină. Grupul D de streptococi formează complexul “Streptococcus bovis / Streptococcus equinus», incluzând specii comensale ale tractului digestiv uman şi au fost până de curând încadraţi sub numele de Streptococcus bovis. Ei sunt de obicei sensibili la penicilină G, ca şi streptococi orali. Printre enterococi, E. faecalis, E. faecium şi, într-o mai mică măsură, E. durans, sunt cele trei specii care cauzează EI.

b. Endocardita infecţioasă stafi lococică

În mod tradiţional, EI stafi lococică pe valvă nativă se datorează S. aureus, care este cel mai adesea sensibil la oxacilină, cel puţin în EI comunitară. În schimb, EI stafi lococică pe proteză valvulară este mai frecvent cauzată de stafi lococi coagulazo-negativi (SCN) rezistenţi la oxacilină. SCN pot provoca şi EI pe valvă nativă mai ales S. lugdunensis, care evoluează foarte agresiv din punct de vedere clinic.

2. Endocardita infecţioasă cu hemoculturi negative din cauza unui tratament antibiotic anterior

Această situaţie apare la pacienţii care au primit antibiotice pentru febră neexplicată înainte de prele varea de hemoculturi şi la care diagnosticul de EI nu a fost luat în considerare; de obicei diagnosticul este con siderat în cele din urmă în faţa episoadelor febrile recidivante după întreruperea antibioticelor. Hemoculturile pot rămâne negative pentru mai multe zile după întreruperea tratamentului cu antibiotice. Microorganismelor etiologice sunt cel mai adesea streptococi orali sau SCN.

3. Endocardita infecţioasă frecvent asociată cu hemoculturi negative

Se datorează de obicei microorganismelor cu dezvoltare insidioasă, cum ar fi streptococii varianti nutriţionali, bacilii gram negativi din grupul HACEK (Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H.paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, şi K denitrificans), Brucella şi fungi.

4. Endocardita infecţioasă constant asociată cu hemoculturi negative

Este cauzată de bacterii intracelulare, cum ar fi : Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia şi după cum s-a demonstrat recent, Tropheryma whipplei, agentul etiologic al bolii Whipple. În general, acestea reprezintă până la 5% din EI. Diagnosticul în astfel de cazuri se bazează pe teste serologice, pe culturi celulare sau amplificare genică.

Patogenie

- Porti de intrare: manevre oro-faringiene (proceduri dentare, tonsilectomie, adenoidectomie, intubatia oro-traheala), manevre uro-genitale (sondaje vezicale, cistoscopii, proceduri ginecologice), explorari digestive (gastrofibroscopie, colonoscopie), explorari sau dispozitive venoase (catetere, sunturi arterio-venoase, filtre de vena cava, dispozitive implantabile) etc.
- Bacteriemie: tranzitorie dar repetitiva (manevre sau interventii diverse) ori persistenta (infecţii de sunt a-v, stafilococie cutanata, septicemie, osteomielita etc.)
- Leziuni cardiace: absente (germeni deosebit de agresivi sau teren extrem de tarat) sau favorizante (anumite tipuri de leziuni)
- Leziuni cardiace favorizante:
    - valvulopatiile reumatismale (mai ales regurgitari)
    - cardiopatiile congenitale (cu exceptia DSA)
    - prolapsul de valva mitrala cu regurgitare gr. > 1 (nu şi cel fara regurgitare semnificativa)
    - cardiomiopatia hipertrofica obstructiva
    - stenoza pulmonară infundibulara
    - protezele valvulare
    - tumorile intracardiace (mai ales mixomul atrial)
    - calcificarile valvulare (rar)
    - infarctul miocardic vechi cu anevrism sau cu tromb intraventricular (exceptional de rar)
    - leziuni valvulare produse iatrogen (valvuloplastii mitrale, lezari tricuspidiene la insertia de sonde de pacemaker sau de catetere i.v.)
- Efectul de jet: afecţiunile cardiace preexistente sunt caracterizate prin mici leziuni endocardice parietale sau valvulare produse de jeturile regurgitante (sau de alt tip) determinate de curgerea turbulenta ori cu vârtejuri prin orificii cu variatii mari de presiune
- Formarea de tromb steril fibrino-plachetar: pe leziunea de jet din cauza alterarii locale a "luciului" endocardic

- Infectarea trombului local: aparitia unei bacteriemii tranzitorii sau persistente infecteaza trombul fibrino-plachetar si-l transformå în vegetatie îndeosebi daca titrul de anticorpi aglutinanti fata de germen este mare (infecţii repetate) sau daca echilibrul dintre apararea antiinfectioasa şi agresivitatea germenului este alterat

Anatomie patologica

- Macroscopic: vegetatii şi ulceratii localizate mai ales pe valve (pe fetele cu presiune mai mica), cordaje, muşchi papilari, miocardul parietal şi inelele valvulare. Vegetatiile sunt friabile şi au 1-2 cm diametru (rar mai mari, în caz de infecţii fungice sau cu stafilococ auriu). Valvele pot avea rupturi sau perforatii care determina regurgitari valvulare acute

- Microscopic: trombi fibrino-plachetari cu colonii de bacterii, localizate adânc la baza vegetatiilor, infiltrati cu celule mononucleare în vegetatiile recente şi cu polimorfonucleare în cele mai vechi; în vegeta¡iile din formele cronicizate pot aparea zone de fibroza şi calcificari men.tinîndu-se riscul embolic

Tablou clinic

- Debut lent, insidios, rar brutal (EI acuta), cu astenie, fatigabilitate, subfebrilitate, transpiratii, artralgii, mialgii şi (eventual) coriza; uneori debut printr-o complicatie majora (embolie centrala sau periferica)

- In perioada de stare, febra > 38º deseori neregulata - însotita uneori de frisoane, paloare, dispnee sau fenomene de insuficienta cardiaca şi poliartralgii

- Rar, apar leziuni patognomonice: petesii tegumentare şi pe conjunctiva oculara sau mucoasa bucala, noduli Osler pe pulpa degetelor (2-5 mm diametru, roşii şi durerosi, pasageri), leziuni Janeway (macule roşii, mici şi neregulate pe eminentele tenare şi hipotenare) hemoragii subungheale şi pete Roth (mici exsudate - hemoragii retiniene la examenul fundului de ochi)

Date paraclinice

- Examene de laborator nespecifice dar sugestive

- Sindrom inflamator cu VSH accelerata, creşterea valorii fibrinogenului, proteina C reactiva, leucocitoza (deseori cu monocitoza şi uneori cu plasmocitoza reactiva), uneori trombocitopenie prin mecanisme imunologice, anemie normocroma normocitara moderata, proteinurie şi hematurie microscopica

- Teste imunologice pozitive atestand prezensa unei reactii de tip III cu complexe imune circulante, scădere de complement seric, hipergamaglobulinemie, factor reumatoid prezent, reactii fals pozitive pentru lues

- Hemoculturile pozitive sunt cele mai utile examene de laborator (doua din trei recoltari)

Ecocardiograma

- EcoCG transtoracică este examenul standard care stabileste diagnosticul de EI, indicat în toate cazurile cu mare suspiciune clinica, înaintea obtinerii rezultatelor de la hemoculturi

- EcoCG transesofagiana este indicata de la început în cazul protezelor valvulare şi numai dupa ecocardiografie transtoracică în cazul unei mari suspiciuni fara date suficiente (unele vegetatii nu se pot vedea decât la ecocardiografie transesofagiana)

- Elementele diagnostice sunt masele ecodense mobile, oscilante, pe valve (pe fata cu presiune mai mica sau în calea unui jet regurgitant) sau pe alte structuri, pe sept sau pe endocardul parietal, cu regurgitari nou aparute şi variabile în dinamica

Criteriile Duke de diagnostic (2000)

- *Majore:*

- minimum 2 hemoculturi pozitive (recoltate separat) cu germeni specifici pentru EI, fara un focar primar

- hemoculturi persistent pozitive cu aceiasi germeni în hemoculturi recoltate la > 12 ore interval sau în trei hemoculturi recoltate la intervale mai mari de o ora

- hemoculturi pozitive, izolate, cu Coxiella burnetii ori titruri > 1:800 de anticorpi IgG de antifaza I

- dovezi ecografice de afectare endocardica: mase oscilante pe valve sau structurile lor de sustinere ori în calea unui jet regurgitant sau abcese de inel valvular sau noi regurgitari valvulare sau noi dehiscente partiale de proteze valvulare

- *Minore:*

- predispozitie: boli cardiace preexistente sau uz de droguri i.v. ori de dispozitive inserate la risc septic

- febra > 38°

- fenomene vasculare (embolii arteriale majore, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway)

- fenomene imunologice (glomerulonefrita, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid prezent)

- dovezi microbiologice (hemoculturi pozitive care nu întrunesc condiţiile de a fi majore - cu exceptia hemoculturilor pozitive cu stafilococi coagulazo- pozitivi

Diagnostic

- *EI definita:*

- criterii patologice - microorganism: demonstrat prin hemocultura sau examenul histologic al unei vegetatii ori dintr-o vegetatie care a embolizat sau dintr-un abces intracardiac sau

- criterii patologice - leziuni: vegetatii sau abcese intracardiace confirmate histologic ca EI activa

- criterii clinice: 2 majore sau 1 major şi 3 minore sau 5 minore

- *EI posibilå (criterii clinice):*

- 1 major şi 1 minor sau 3 minore

- *EI exclusa:*

- diagnostic alternativ cert sau

- rezolutie clinica dupa < 4 zile de antibiotice

Complicatii

- Cardiace: regurgitari valvulare, abcese miocardice, de sept IV sau de inel valvular (aortic sau mitral), rupturi de valve sau sept IV, fistule (între cavitatile cardiace şi aorta), miocardita, pericardita şi obstructii valvulare intermitente prin vegetatii voluminoase (rar); insuficienta cardiaca congestiva

- Embolice, septice sau aseptice: cerebrale, renale, splenice, coronariene, de vase periferice, de vase spinale sau de vasa nervorum (cu neuropatie)

- Anevrisme micotice ca rezultat al embolizarii în vasa vasorum sau al unei vasculite autoimune

- Renale: infarcte, abcese, glomerulonefrita focala şi segmentara, glomerulonefrita rapid progresiva, IRA

Tratamentul şi profilaxia endocarditei infertioase

Principiul profilaxiei EI a fost dezvoltat pe baza studiilor observaţionale de la începutul secolului al XXlea. Ipoteza principală se bazează pe presupunerea că bacteriemia după procedurile medicale poate cauza EI, în special la pacienţii cu factori predispozanţi şi că antibioterapia profi lactică poate preveni EI la aceşti pacienţi prin reducerea la minimum sau prevenirea bacteriemiei sau prin modifi carea proprietăţilor bacteriene care să conducă la scăderea capacităţii de adeziune bacteriană pe suprafaţa endotelială. Recomandările pentru profi laxia EI se bazează în parte pe rezultatele studiilor pe animale, care arată că antibioticele ar putea împiedica dezvoltarea EI experimentale după inoculare bacteriană.

Principiile noilor ghiduri ale ESC

Ultimele ghiduri de profilaxie a endocarditei infectioase recomanda să se menţină principiul profi laxiei cu antibiotice în timpul procedurilor cu risc de dezvoltare a EI la pacienţii cu afecţiuni cardiace predispozante pentru EI, dar sa se limiteze indicaţiile acesteia la pacienţii cu cel mai mare risc de EI care au fost supuşi procedurilor cu cel mai mare risc.

1. Pacienţii cu cel mai mare risc de endocardită infecţioasă

În acest grup sunt incluse trei categorii de pacienţi:

1. Pacienţi cu proteză valvulară sau material protetic folosit pentru repararea valvulară cardiacă.
2. Pacienţi cu EI în antecedente.
3. Pacienţi cu boli cardiace congenitale

a) boli cardiace congenitale cianogene, necorectate chirurgical sau cu defecte reziduale, şunturi paleative sau conducte.

b) boli congenitale cardiace cu corecţie totală prin implantarea percutană sau chirurgicală de material prostetic, timp de până la 6 luni după procedură.

c) când un defect rezidual persistă la locul de implantare percutană sau chirurgicală a unui material protetic sau dispozitiv intracardiac.

Profilaxia antibiotică nu mai este recomandată în alte boli valvulare sau boli cardiace congenitale

Pacienţii cu EI în antecedente: au un risc mai mare de noi episoade de EI, un risc mai mare de mortalitate şi o incidenţă mai mare a complicaţiilor decât la pacienţii cu un prim episod de EI.

O alta categorie de pacienţi este reprezentata de cei cu boli cardiace congenitale (BCC), în special cei cu malformaţii cianotice complexe ale inimii şi cei care au şunturilor postoperatorii paliative, conducte sau alte proteze. După repararea chirurgicală fără defecte reziduale, expertii recomandă profilaxie pentru primele 6 luni după procedură până la endotelizarea materialelor protetice.

Deşi ghidurile AHA recomandă profilaxia la recipienţii de transplant cardiac care dezvoltă valvulopatie cardiacă, acest lucru nu este susţinut de dovezi puternice.

În plus, deşi riscul unui prognostic prost este mare atunci când EI apare la pacienţii cu transplant, probabilitatea de EI cu origine dentară este extrem de redusă la aceşti pacienţi.

Recomandări pentru profi laxia endocarditei infecţioase la pacienţii cu cel mai inalt risc în funcţie de tipul de procedură la risc

Recomandari pentru profilaxie	**Clasa de recomandare**	**Nivel de recomandare**
A. Proceduri dentare Profilaxia trebuie considerate numai în cazul procedurilor ce implica manipularea gingiei sau a regiunii periapicale sau perforatii ale mucoasei orale	IIa	C
B. Proceduri la nivelul tractului respirator: profilaxia nu este recomandata pt bronhoscopie, laringoscopie, IOT	III	C
C. Proceduri gastrointestinale sau urogenitale: profilaxia nu este recomandata pt gastroscopie, colonoscopie, cistoscopie, eco transesofagiana	III	C
D. Pielea şi tesuturile moi: profilaxia nu este recomandata	III	C

Afecţiuni cardiace cu cel mai înalt risc de endocardită infecţioasă pentru care profilaxia este recomandată atunci când se realizează o procedură cu risc crescut

Recomandarile profilaxiei	**Clasa de indicatie**	**Nivelul de indicatie**
Profilaxia antibiotica tb considerate la pacienţii cu cel mai mare risc de EI: 1. Proteze valvulare 2. EI în antecedente 3. MCC: MCC cianogene necorectate chir. Sau cu defecte rezuduale, sunturi paliative; MCC cu corectie totala prin implantare material prostetic; defect rezidual	IIa	C
Profilaxia nu mai e recomndata în alte boli valvulare sau cardiace congenitale	III	C

Recomandări pentru profi laxia antibiotică în procedurile dentare cu risc

		Doza unica cu 30-60 min inaintea procedurii	
Situatie	***Antibiotic***	***Adulţi***	***Copii***
Fara alergie la penicilina sau ampicilina	Amoxicilina sau ampicilina	2g po/iv	50 mg/kg po/iv
Cu alergie la penicilina sau ampicilina	Clindamicina	600 mg po/iv	20 mg/kg po/iv

In prezent se propune limitarea profilaxiei antibiotice la pacienţii cu cel mai mare risc de EI supuşi procedurilor stomatologice cu cel mai mare risc. Igiena orală adecvată şi controalele stomatologice periodice au un rol foarte important în reducerea riscului de EI. Măsurile de asepsie în timpul manipulării cateterelor venoase şi în timpul oricărei proceduri invazive sunt obligatorii pentru a reduce cazurile de EI asociată cu procedurile de asistenţă medicală.

Hemoculturile şi ecocardiografia reprezintă baza în diagnosticul endocarditei infecţioase. Ecocardiografi a transtoracică trebuie realizată iniţial, dar atît TTE cît şi TEE trebuie efectuate în majoritatea cazurilor de endocardităă infecţioasă definită sau suspectată. Criteriile Duke sunt importante în clasificarea diagnostică, dar nu înlocuiesc judecata clinică.

Principii de tratament

Terapia de succes a endocarditei infecţioase se bazează pe eradicarea microorganismului cu antibiotice. Chirurgia contribuie la îndepărtarea materialului infectat şi asanarea focarului. Imunitatea gazdei nu are o importanţă deosebită. Aminoglicozidele acţionează sinergic cu beta-lactaminele şi glicopeptidele pentru o activitate bactericidă, scurtând durata terapiei (de ex. streptococi orali) şi eradicînd microorganismele rezistente (de ex. enterococi). Unul din impedimentele majore ale terapiei antibiotice este toleranţa la aceste medicamente. Microorganismele tolerante nu sunt rezistente; dezvoltarea lor e inhibată de antibiotice, dar nu sunt ucise, putând să-şi reia creşterea după discontinuarea tratamentului. Microorganismele cu creştere lentă sau dormante dezvoltă toleranţă la majoritatea antibioticelor (excepţie: rifampicina într-o anumită măsură). Ele sunt prezente în vegetaţii şi biofi lme (de ex. valva protetică cu endocardită), justifi cînd terapia de lungă durată (6 săptamâni) pentru sterilizarea completă a valvelor. Unele bacterii prezintă mutaţii care induc toleranţă atît în stadiul de multiplicare rapidă, cît şi în cel dormant. În cazul bacteriilor rezistente sunt preferate combinaţiile de antibiotice faţă de monoterapie.

Tratamentul endocarditei infecţioase pe valva protetică trebuie să dureze mai mult (cel puţin 6 săptămâni) decât atunci când endocardita infecţioasă e localizată pe o valvă nativă (2-6 săptămâni). În afara acestei menţiuni tratamentul e similar. Face excepţie EI cu stafilococ pe valvă protetică, caz în care regimul de tratament trebuie să includă rifampicină dacă tulpina izolată e sensibilă la acest antibiotic. În endocardita infecţioasă pe valvă nativă care necesită înlocuire valvulară, tratamentul antibiotic postoperator trebuie să fi e cel recomandat pentru valve native, nu cel pentru valve protetice. Atât în EI pe valve native, cât şi în EI pe valve protetice, durata tratamentului se raportează la prima zi de antibioterapie efectivă, şi nu pe ziua când are loc intervenţia chirurgicală. După intervenţia chirurgicală trebuie iniţiat un protocol nou de antibioterapie doar dacă culturile recoltate de pe valvă sunt pozitive, iar alegerea antibioticului se face în funcţie de susceptibilitatea ultimului izolat bacterian.

In tratamentul empiric al EI se pot folosi: Ampicilina-sulbactam sau ampicilina-calvulanat cu Gentamicina SAU Vanomicina cu Gentamicina cu Ciprofloxacina SAU Vancomicina cu Gentamicina cu Rifampicina

Indicaţii pentru intervenţia chirurgicală în ei pe valvele native ale cordului stâng

Tratamentul chirurgical e folosit la jumătate din pacienţii cu EI datorită complicaţiilor severe. Motivele pentru a lua în considerare intervenţia chirurgicală în faza activă, anume când pacientul încă primeşte tratament antibiotic, sunt evitarea progresiei insuficienţei cardiace, a afectării structurale ireversibile datorate infecţiei severe şi prevenirea apariţiei emboliilor. Pe de altă parte, intervenţia

chirurgicală pe parcursul fazei active este asociată cu un risc semnifi cativ. Tratamentul chirurgical este justifi cat la pacienţii cu risc înalt care nu răspund la tratamentul medicamentos şi care nu au comorbidităţi sau complicaţii. Consultarea precoce cu un chirurg cardiovascular este recomandată în vederea stabilirii soluţiei terapeutice optime. Identifi carea pacienţilor care necesită intervenţie chirurgicală precoce este adesea dificilă. Fie care caz trebuie individualizat şi toţi factorii asociaţi cu un risc crescut trebuie identifi caţi la momentul diagnosticului. Frecvent necesitatea tratamentului chirugical e dictată de asocierea unor particularităţi cu risc înalt. În unele cazuri intervenţia chirurgicală trebuie efectuată în regim de urgenţă (în decurs de 24 de ore) sau cu prioritate (în câteva zile), fără a ţine seamă de du rata tratamentului antibiotic. În alte cazuri chirurgia poate fi amânată pentru a permite 1-2 săptămâni de terapie antibiotică sub atenta evaluare clinică şi ecocardiografică, înainte de a efectua procedura chirurgicală.

Cei trei mari indicatori ai operaţiei precoce în EI sunt insufi cienţa cardiacă, infecţia necontrolată şi prevenţia evenimentelor embolice

Comparatie între ghidurile de profilaxie a EI

Ghid		**AHA 1997**	**SPILF/ SFC 2002**	**ESC 2004**	**BSAC 2005**	**AHA 2007**	**NICE 2008**
Grupe de risc descries în funcţie de patologia cardiac		Inalt, moderat, neglijabil	Inalt, scăzut	Inalt, moderat	Inalt	Inalt	Inalt
Grupe de risc unde profilaxia este recomandata sau optionala		Inalt, moderat	Inalt, scăzut	Inalt, moderat	Inalt	Inalt	-
	Dental	Da	Da	Da	Da	Da	**Nu**
	Respirator	Da	Da	Da	Da	Da	**Nu**
Proceduri cu profilaxie recomandata							
	Gastrointestinal	Da	Da	Da	Da	**Nu**	**Nu**
	Genitourinar	Da	Da	Da	Da	**Nu**	**Nu**
	Piele/musculoscheletal	Da	N/A	N/A	N/A	Da	N/A
Lavaj antiseptic		Da	Da	Optional	Da	**Nu**	**Nu**

Trasaturi unice ale endocarditei infectioase la copil

Endocardita infectioasa apare mai rar la copil decat la adult şi reprezintă aproximativ 1 din 1280 internari/an. Incidenta bolii pare a fi crescut în ultima perioada, datorita imbunatatirii supravietuirii copiilor cu risc pentru endocardita, cum ar fi cei cu malformaţii congenitale de cord şi marii prematuri.

Inainte de anii 1970, 30-50% din copiii cu EI aveau boala cardiaca reumatismala , insa frecventa acesteia a scăzut ulterior, EI grefandu-se pe malformaţii congenitale (defect septal ventricular, persistenta de canal arterial, anomalii valvulare aortice, tetralogie Fallot). în absenta bolii congenitale de cord, EI se asociaza cu cateterizarea venelor centrale. în 8-10% din cazuri boala apare în absenta unui factor de risc identificabil. Copiii cu imunodeficiente congenitale sau dobandite dar fara factori de risc pentru EI par a nu avea un risc mai crescut pentru EI decat populatia generala.

Chirurgia cardio-vasculara reprezintă în sine un factor de risc pentru EI, mai ales procedurile care se adreseaza repararii malformaţiilor congenitale cianogene (obstructia tractului de ejectie al ventriculului drept).

La nou-născuti, boala determina o mortalitate foarte mare. Incidenta boeii a crescut şi la aceasta categorie de varsta, probabil din cauza tehnicilor de reanimare invazive.

Din punct de vedere clinic, copiii prezinta adesea un debut insidios, cu febra, astenie, artralgii, mialgii, scădere ponderala şi diaforeza. Ocazional, debutul poate fi fulminant, cu febra inalta şi simptomatologie rapid progresiva. Pacienţii pot prezenta petesii, hemoragii, sufluri cardiace fugace,

noduli Osler, splenomegalie, glomerulonefrita, infarct renal, embolii la nivelul organelor viscerale, ruptura nevrismelor micotice, etc.

La nou-născut, EI se poate acompania de osteomielita, meningita, pneumonie, iar pacienţii prezinta dificultati de alimentare, dispnee şi tahicardie, hipotensiunearterială, convulsii, hemipareze şi apnee. La nou-născut a fost descrisa şi artrita asociata EI, insa acesti pacienţi nu prezinta noduli Osler, pete Roth sau leziuni Janeway.

Agentii etiologici ai EI la copil sunt: streptococi viridans, *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* species.

In endocardita cu bacterii gram negative conduita terapeutica adecvata este reprezentata de administrarea de ceftriaxona sau alta cefalosporina de generatia III, sau o asociere de ampicilina şi gentamicina, timp de 4 săptămâni. în endocardita cauzata de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, or *Serratia marcescens* se va administra piperacilina sau ceftazidim impreuna cu un aminoglicozid, pe o durata totala de 6 săptămâni.

In endocardita fungica tratamentul medical singur este de obicei insuficient. Se pot administra 5-fluorocitozina asociata cu amfotericina B, 100-150 mg/kg/zi impartit în 4 prize, insa terapia chirurgicala este indicata în aceste cazuri.

Nota bene!

1. Endocardita infectioasa este inca asociata cu mortalitate mare (10-26%).
2. EI este o boala rara, cu o incidenta estimate la 3-10 cazuri/100.000 pe an.
3. Profilul epidemiologic al bolii s-a modificat în ultimii ani
4. Profilaxia cu antibiotice este recomandata doar pacienţilor cu risc crescut.
5. Diagnosticul de EI este adesea dificil, în special la pacienţii cu valve protetice sau hemoculturi negative. Criteriile duke sunt folositoare, insa nu exclud judecata clinica.
6. Ecocardiografia s hemocultura sunt pietrele de temelie ale diagnosticului de EI.
7. Baza tratamentului este reprezentata de administrarea unor medicamente bactericide, timp indelungat.
8. Cele trei complicatii majore ale EI care indica intervenţia chirurgicala sunt: insuficienta cardiaca, infecţia necontrolata şi evenimentele embolice.
9. Insuficienta cardiaca este cea mai frecventa complicatie a EI
10. Infecţia necontrolata este de obicei legata de extensia perivalvulara a procesului infectios sau de prezenta microorganismelor rezistente.
11. Emboliile sunt frecvente în EI (20-50%). Riscul de embolism este legat de dimensiunea şi mobilitatea vegetatiei şi este maxim în primele 2 luni de antibioterapie.
12. Evenimentele neurologice apar la 20-40% din pacienţi şi sunt de obcei consecinta emboliilor. Dupa un accident vascular cerebral ischemic, intervenţia chirurgicala cardiaca nu este contraindicata decat daca prognosticul neurologic este sever.
13. EI aparuta pe material protetic este dificil de diagnosticat şi trebuie tratata prin extragerea acestuia şi antibioterapie prelungita.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghidul de preventie, diagnostic şi tratament al endocarditei infectioase (noua versiune 2009). Revista romana de cardiologie 2010;3:171-216
2. www.scribd.com
3. Alexandru Grigore Dimitriu, Constantin Iordache, Nicolai Nstor. Pediatrie. Patologie cardiovasculara şi urgente la copil. Ed. Venus, 2007:115-126

VII.9. FIBROELASTOZA ENDOCARDICĂ

C. IORDACHE

Definiţie. Date generale.

● Este o entitate anatomoclinicăcaracterizată printr-o îngroşare difuză sau focală a endocardului (care capătă aspect alb – sidefiu) şi cu debut precoce, inexplicabil şi recurent de insuficienţă cardiacă cu preponderenţă stângă.

● Boala a fost descrisă pentru prima dată de Weinberg şi Himmelfarb în 1943.

● Există două forme clinice: primară şi secundară. Forma primară poate fi: tipul dilatat (cea mai comună, cu ventriculul stâng dilatat şi peretele hipertrofiat) şi tipul contractat (mai puţin frecventă, cu cavitatea ventriculului stâng mică).

● Forma secundară este asociată unor malformaţii congenitale de cord însoţite de obstrucţia tractului de ejecţie a ventriculului stâng sau supraîncărcarea ventriculară stângă; mai frecvent fibroelastoza apare secundar: sindrom de cord stâng hipoplastic, stenoză sau atrezie aortică.

Epidemiologie

● Diagnosticarea bolii se face între 2 – 12 luni; simptomatologia apare mai frecvent în primele 8 luni (85%) şi mai rar peste 1 an şi 6 luni; extrem de rar afost raportată la adolescent şi adult. Este una dintre cele mai importante cauze ale hidropsului fetal nonimun. Este una dintre cauzele morţii subite la sugar alături de miocardita virală, unele malformaţii congenitale de cord (în principal stenoza aortică) şi anomaliile de origine a coronarei stângi din artera pulmonară.

● Asocierea fibroelastozei cu hidrocefalia şi cataracta au determinat pe unii autori (Devia S. et al) să considere că au identificat un nou sindrom (HEC syndrome).

● Incidenţa bolii variază între 1 caz la 1000 – 5000 nounăscuţi; se întâlneşte la 1-2% dintre purtătorii unei malformaţii congenitale de cord. Formele idiopatice sunt sporadice, pe când cazurile familiale sunt destul de frecvente.

● În prezent numărul cazurilor a scăzut mult, chiar spre zero; unii autori consideră că dispariţia boli s-ar datora prevalenţei scăzute a oreionului din ultima perioadă.

● Sexul feminin este mai afectat decât sexul masculin (sex ratio feminin mascului 5/1).

Etiologie

● Etiologia bolii este neclară. Etiologia virală este cea mai probabilă fiin incriminate o serie de virusuri: Coxsackie B şi paramixovirusurile; miocardita virală din perioada intrauterină se consideră a fi precursorul fibroelastozei endocardice. Studii recente (NI et al) au arătat că genomul viral urlian persistă în miocardul copilului cu FEE fapt evidenţiat prin investigaţia PCR (polymerase chain reation). De aici şi speculaţiile că scăderea dramatică a incidenţei bolii până la dispariţie s-ar datora vaccinării antiurliene (MMR – masles – mumps – rubella vaccination).

● Se mai consideră că s-ar mai datora: ischemiei subendocardice prelungite, deficienţei primare de carnitină sau drenajului limfatic inaparent al inimii.

● Agregarea familială sugerează într-o serie de cazuri de FEE o transmitere recesivă legată de X, autozomal dominantă sau autozomal recesivă. Recent mutaţia genei $G_{4.5}$ (tafazzin) a fost asociată cu fibroelastoza endocardică familială legată de X şi sindromul Barth.

Fiziopatologie

● Fee se caracterizează printr-o îngroşare endocardică focală şi/sau difuză precum şi o importantă disfuncţie miocardică.

● Îngroşarea endocardică se crede că s-ar datora pe de o parte efectului de jet produs de sânge asupra endocardului iar pe de altă parte de creşterea persistentă a presiunilor asupra pereţilor cardiaci datorate afectării miocardice şi/sau regurgitării mitrale. Alături de acest mecanism de producere a FEE se onsideră că îngroşarea endocardică este şi o consecinţă a unei miocardite cu debut prenatal sau precoce postnatal; această reacţie inflamatorie va determina dilatare globală a cordului, regurgitare mitrală relativă, creşterea presiunilor asupra pereţilor cardiaci şi ca o consecinţă intensificarea şi extinderea îngroşării endocardice.

Anatomie patologică. Examenul macroscopic

● În tipul dilatat al FEE, cordul este globulos, VS este mărit de volum, septul interventricular bombează spre VD (care apare de altfel ca o mică fantă în unele cazuri); şi AS se măreşte. Endocardul VS este opac, lăptos, sidefiupoţelanos, îngroşat difuz cu 1-2 mm. Îngoşsarea endocardului este mai accentuată în tractul de ejecţie a VS.

● Muşchii papilari sunt încorporaţi în procesul de fibroelastoză, au baza turtită, par hipoplazici şi au originea sus situată, pe peretee ventricular. Cordajele tendinoase sunt îngroşate şi scurtate iar în timp sunt afectate aparatul valvulat mitral şi/sau aortic.

● Îngroşsarea endocardului se extinde treptat la AS (care se şi dilată) precum şi la VD şi AD.

● Microtrombi pot adera la endocard.

● Artera pulmonară poate fi largă, iar aorta şi arterele coronare au un calibru normal.

● La aproximativ 50% di pacienţi valva aortică şi mitrală pot suferi importante deformări însoţite adesea de stenoze şi/sau regurgitări.

● În tipul contractat al FEE, VS este hipoplazic sau normal iar AD, AS şi VD sunt largi, uşor hipertrofiate şi fără scleroză endocardică.

Examenul microscopic se impune pentru definitivarea diagnosticului.

● Endocardul şi subendocardul este invadat de fibre elastice dispuse lamelar separate prin benzi de colagen.

● Din endocard, pătrund în miocardul subdiacent benzi de ţesut fibroelastic modificând, adesea, structura muşchiului cardiac.

Tablou clinic

Anamneza va căuta să precizeze dacă pacientul a prezentat:

● hidrops fetal nonimun;

● şoc cardiogen sau moarte subită (cunoscut fiind faptul că FEE este o cauză frecventă de moarte subită);

● infecţii respiratorii frecvente sau recente;

● episoade de dureri abdominale acute (ce ar putea sugera o insuficienţă coronariană);

● dacă a prezentat semne de insuficienţă cardiacă stângă.

De asemenea se vor preciza dacă bolnavul a prezentat: dispnee, wheezing, transpiraţii excesive, dificultăţi de alimentaţie şi falimentul creşterii.

Examenul clinic

● Tabloul clinic al FEE este cel al insuficienţei cardiace: dispnee cu tahipnee, wheezing, tiraj subcostal şi intercostal, raluri umede la bazele plămânilor; episoadele de decompesare cardică sunt cel mai adesea precipitate de o infecţie acută respiratorie.

● Se consideră că trei episoade de decompensare cardiacă care survin în primele 6 luni de viaţătrebuie să ridice suspiciunea de FEE.

● Sugestive pentru diagnostic mai pot fi: bombarea ariei precordiale, şocul apexian deplasat spre linia axilară anterioară, cardiomegalia, suflul pansistolic apical (de regurgitare mitrală), ritmul de galop, zgomotul III audibil, zgomotele I şi II normale sau asurzite; la acestea se adaugă hepatomegalia. Rar sunt prezente edemele. Efuziunile pleurale şi pericardice sunt rare.

● Majoritatea copiilor prezintă difiultăţi de alimentaţie, creştere insuficientă, paloare cianoză periferică, transpiraţii profuze; hipertermia este prezentă la internare sau terminal.

● Episoadele tromboembolice pot cauza moarte subită, infarct miocardic, accidente cerebro-vasculare sau embolii pulmonare.

Examene paraclinice

Examenul radiologic evidenţiază în majoritatea cazurilor cardiomegalie importantă şi indicele cardiotoracic mai mare de 65% la peste 50% din pacienţi.

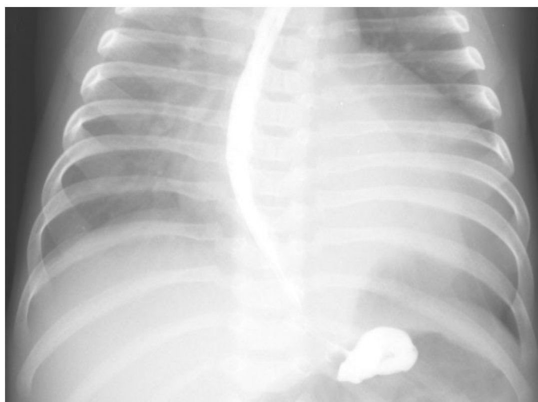


Fig. 1. Cardiomegalie marcata, cu amprentarea esofagului

● Silueta cordului este variabilă; cel mai adesea cordul este globulos cu marginile rotunjite, aspect datorat dilatării tuturor cavităţilor cardiace.

● Se întâlneşte constant congestia venoasă pulmonară. Adesea este prezentă atelectazia de lob inferior inferior stâng.

Electrocardiografia

● La aproximativ 75% din cazuri sunt prezente semne de hipertrofie ventriculară stângă constând din axa electrică medie QRS deviată la stânga (între 0º şi -90º), prezenţa unei unde Q profunde şi R ample în V_5 şi V_6 şi S în V_1 precum şi modificări secundare de repolarizare ventriculară (subdenivelarea ST şi unda T aplatizată sau negativă în precordialele stângi V5 – V6.

● La mai mult de 50% din bolnavi este prezent patternul de suprasolicitare atrială stângă, dreaptă sua biatrială.

● Suprasolicitarea atrială stângă (P) cu durata mai mare crestatcu o a doua cocoaşă mai mare, indice Macruz, cu raportul între durata undei P şi segmentul PR mai mare de 1,6.

Suprasolicitarea atrială dreaptă (P) ascuţit, cu durata mai mare, prima cocoaşă a undei P mai mare, indice Macruz adică raportul dintre durata undei P şi segmentul PQ mai mic de 1.

● Dilatarea biatrială asociază criterii de suprasolicitare atrială stângă şi dreaptă, unda P având amplitudine mult marită faţă de valorile normale.

● În prima săptămână de viaţă pot fi prezente semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (izolat) precum şi o deviaţie axială dreaptă. Hipertrofia ventriculară dreaptă est recunoscută pe EKG pe baza următoarelor criterii: deviaţia către dreapta a axei elctrice (≥+120º), creşterea R în precordialele drepte şi S adânci în precordialele stângi, raport R/S supraunitar în conducerile precordiale drepte şi subunitar în conducerile precordiale stângi; sunt de asemenea prezente modificări secundare de repolarizare în conducerile precordiale drepte – ST subdenivelat, T inversată.

● La copii cu hipertensiune pulmonară se dezvoltă semne de hipertrofie biventriculară (pe EKG); eistă complexe QRS de amplitudine mare în conducerile precordiale drepte şi stângi, iar în

conducerile precordiale medii V_3, V_4, suma R+S este peste 50 mm. Se întâlnesc atât semne de hipertrofie ventriculară stângă (R de amplitudine mărită în V_5 şi V_6) precum şi semne ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă (R amplu) şi cu inversarea undei T – negativă – în conducerile precordiale drepte.

● În FEE apar anomalii de ritm şi conducere inclusiv sindrom WPW, bloc ramură stângă sau bloc complet atrioventricular.

● Sindromul WPW se caracterzează prin: PR mult redus cu unda P normală, complex QRS lărgit, prezenţa undei delta şi modificări secundare ST-T.

● Blocul de ramură stângă se caracterizează prin durata mărită a complexului QRS, unda R largă, monofazică, ccrestată sau în platou în V_5, V_6, D_I şi aVL, absenţa undei Q în V_5 şi V_6, segment ST şi unda T cu polaritate opusă faţă de QRS.

● Blocul complet AV poate fi întâlnit în FEE şi se caracterizează prin: activitate electrică atrială şi ventriculară independentă, ritm atrial mai rapid decât cel ventricular care este lent şi regulat.

● Ocazional poate apare un pattern de infarct miocardic caracterizat prin: supradenivelare ST ce include unda T în D_{III}, aVF şi parţial în D_{II}.

● ECG Holter 24 ore este necesar pentru a documenta eventualele aritmii.

● Ecocardiografia fetală este de un real folos permitând identificarea precoce în special a formelor secundare de fibroelastoză endocardică.

● Prezenţa fibrozei endomocardului poate este identificată prin hiperecogenitatea suprafeţei endocardului VD, septului interventricular, VS, AS, valvei mitrale.

● În caz de suspiciune a FEE, ecocardiografia trebuie repetată.

● Ecocardiografia postnatală evidenţiază:

- creşterea dimensiunilor VS la sfârşitul sistolei şi sfârşitul diastolei; de asemenea şi AS este mărit;
- îngroşarea şi ecogenitatea accentuată a pereţilor VS (aceasta fiind cheia diagnosticului);
- reducerea excursiei septului interventricular şi a peretelui posterior a ventriculului stâng;
- fracţia de ejecţie este redusă;
- o mişcare anormală a valvei mitrale cu diferite grade de regurgitare mitrală.

● Repetarea ecocardiografiei poate, de asemenea, să evidenţieze o normalizare a fracţiei de scurtare şi a dimensiunilor VS atunci când prin terapie specifică se obţine o ameliorare clinică

Cateterismul cardiac evidenţiază o creştere a presiunii telediastolice a VS şi AS.

● Angiografia evidenţiază dilatarea VS, reducerea fracţiei de ejecţie cu îngroşarea VS, diskinezia pereţilor VS, regurgitarea mitrală; în tipul contractat se evidenţiază dilatarea VS, AS şi AP.

● Biopsia endocardică este de importanţă capitală pentru diagnosticul de FEE prin dovezile histologice pe care le aduce.

Diagnostic diferenţial se face cu cardiomiopatia dilatată, deficienţa de carnitină, anomalie de artera coronară stângă din artera pulmonară, miocardita virală, lupus neonatal, diferite malformaţii cardiace (în special cu obstrucţie a tractului de ejecţie a VS).

Tratamentul FEE este cronic şi constă în terapia insuficienţtei cardiace.

● Administrarea precoce şi prelungită chiar mai mulţi ani a terapiei insuficienţei cardiace se impune şi după dispariţia simptomatologiei; terapia digitalică şi diuretică este necesară timp de 2-3 ani. Tratamentul anticoagulant se impune pentru a evita complicaţiile trombembolice.

● În cazurile când diagnosticul a fost stabilit prenatal şi sunt prezenţi anticorpii Anti-Ro şi anti-La se impune tratamentul cu corticoizi.

Medicament	**Doza pediatrică**

Digoxin	- prematur: 5-7,5 mcg/kg per os în 2 prize - nou-născut: 6-10 mcg/kg per os în 2 prize - 1l – 2 ani: 10-15 mcg/kg per os în 2 prize - 5-10ani: 5-10 mcg/kg per os în 2 prize > 10ani: 2,5-5 mcg/kg per os în 2 prize
Furosemid	1-4 mg/kg per os în 2 prize
Spironolactonă	1 mg/kg per os în 2 prize
Captopril	1 mg/kg per os în 2 prize
Warfarina	3-9 mg per os în două prize (ajustat în funcţie de INR 2,5-3)

BIBLIOGRAFIE

1. Weinberg T, Himmelfarb AJ. Endocardial fibroelastosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1943;72:299.
2. Moller JH, Lucas RV, Adams P, et al. Endocardial fibroelastosis: a clinical and anatomic study of 47 patients with emphasis on its relationship to mitral insufficiency. *Circulation*. Nov 1964; 30:759-82.
3. Keith JD, Rose V, Manning JA. Endocardial fibroelastosis. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. *Heart Disease în Infancy and Childhood*. 3rd ed. New York, NY: MacMillan; 1978:941-57.
4. Ni J, Bowles NE, Kim YH, et al. Viral infection of the myocardium în endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. *Circulation*. Jan 7 1997;95(1):133-9.
5. Chen S, Thompson MW, Rose V. Endocardial fibroelastosis: family studies with special reference to counseling. *J Pediatr*. Sep 1971;79(3):385-92.
6. Maredia N, English K, Greenwood J. Assessment of endocardial fibroelastosis by cardiac MRI. *Can J Cardiol*. May 2008;24(5):e33.
7. Stranzinger E, Ensing GJ, Hernandez RJ. MR findings of endocardial fibroelastosis în children. *Pediatr Radiol*. Mar 2008;38(3):292-6.
8. [Best Evidence] Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. Beta-blockers for congestive heart failure în children. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 21 2009;CD007037.
9. Achiron R, Malinger G, Zaidel L, Zakut H. Prenatal sonographic diagnosis of endocardial fibroelastosis secondary to aortic stenosis. *Prenat Diagn*. Jan 1988;8(1):73-7.
10. Al-Ruwaishid A, Vajsar J, Tein I, et al. Centronuclear myopathy and cardiomyopathy requiring heart transplant. *Brain Dev*. Jan 2003;25(1):62-6.
11. Angelov A, Kulova A, Gurdevsky M. Endocardial fibroelastosis. Clinico-pathological study of 38 cases. *Pathol Res Pract*. Mar 1984;178(4):384-8.
12. Baandrup U, Mortensen SA. Fatal mumps myocarditis. *Acta Med Scand*. 1984;216(3):331-3.
13. Billingham ME. The safety and utility of endomyocardial biopsy în infants, children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1990;15(2):443-5.
14. Blieden LC, Schneeweiss A, Deutsch V, Neufeld HN. Contracted form of endocardial fibroelastosis: angiographic diagnosis and necropsy confirmation. *Pediatr Cardiol*. Oct-Dec 1983;4(4):281-3.
15. Bovicelli L, Picchio FM, Pilu G, et al. Prenatal diagnosis of endocardial fibroelastosis. *Prenat Diagn*. Jan-Feb 1984;4(1):67-72.
16. Brady AN, Shehata BM, Fernhoff PM. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation în the TAZ gene. *Prenat Diagn*. May 2006;26(5):462-5.
17. Burke A, Mont E, Kutys R, Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol*. Apr 2005;36(4):403-11.

18. Buyon JP, Rupel A, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Lupus*. 2004;13(9):705-12.
19. Calabrese F, Rigo E, Milanesi O, et al. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy în children: clinicopathologic features and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol*. Dec 2002;11(4):212-21.
20. Carceller AM, Maroto E, Fouron JC. Dilated and contracted forms of primary endocardial fibroelastosis: a single fetal disease with two stages of development. *Br Heart J*. May 1990; 63(5):311-3.

VII.10. MIOCARDITA

ALINA-COSTINA LUCA, C. IORDACHE

Definiţie

Miocardita este definita ca fiind o boala inflamatorie a muşchiului cardiac. Poate apare la orice varsta, chiar şi în viata intrauterina. Este aproape invariabil o leziune secundara, aparuta în urma unui proces infectios.

Etiologie

Miocardita a fost descrisa în timpul şi dupa o varietate de boli virale (virus Coxakie, citomegalovirus, HIV, adenovirus, arbovirus, echovirus, virus Ebstein-Barr, virus gripal, virus sincitial respirator, poliomielita, rubeola, rujeola), bacteriene (Streptococ, Stafilococ, Pneumococ, Meningococ, Haemophillus, Gonococ, Brucella, Salmonella, Bacilul Koch, Bacilul difteric), spirochetice (leptosiroza, boala Lyme, sifilis), fungice (aspergiloza, actinomicoza, blastomicoza, candidoza, criptococcoza, histoplasmoza), parazitare (cisticercoza, toxoplasmoza, schistosomiaza, trichineloza, larva migrans viscerala), ricketsiene (tifos exantematic, febra Q), sau procese autoimune.

Miocardita autoimuna apare prin hiperstimularea sistemului imun, cu raport anormal între limfocitele T helper şi limfocitele natural killer, expresia anormala a moleculelor complexului major de histocompatibilitate la nivelul tesutului cardiac şi formarea de autoanticorpi circulanti, care conduc la necroza sau lezare a miocitului.

Alte cauze de miocardita:

- acţiunea unor toxine: cocaina, agenţi chimioterapeutici, litiu, teofilina, chinidina, hidroxiclorochina, amfetamine
- boli autoimune: LES, sclerodermia, dermatomiozita, polimiozita, granulmatoza Wegener, poliartrita reumatoidă, sdr. Churg-Strauss

Criteriile Dallas de diagnostic în miocardite au fost propuse în 1986 şi caracterizeaza leziunile din punct de vedere histopatologic. Miocardita este definita prin infiltrat inflamator, necroza a miocitelor şi distructie necaracteristica pentru un eveniment ischemic (Fig.1). Borderline myocarditis este caracterizata printr-un infiltrat inflamator mai puţin intens, fara evidentierea distructiei miocitare în microscopie optica (Fig.2,3). Borderline myocarditis evolueaza frecvent spre miocardita, dupa cum demonstreaza studiile care au realizat prelevari repetate de tesut miocardic. Variatiile mari în interpretare, markerii virali asociati, activitatea imuna loco-regionala şi evoluție sugereaza ca aceste criterii nu sunt suficient de precise.

Criteriile Dallas:

Biopsia iniţială

- miocardită: necroză/degenerare/ ambele în absenţa BCI+infiltrat inflamator adiacent sau fibroză sau ambele
- miocardita ‘borderline’: infiltrat inflamator rar sau afectare miocardică inaparentă
- fără miocardită: fără infiltrat inflamator sau afectare miocardică

• A 2-a biopsie:

- miocardită sau fibroză persistente sau ambele
- miocardită sau fibroză în remisiune sau ambele
- miocardită sau fibroză vindecate sau ambele

Clasificarea histopatologică

- Miocardita limfocitară
- Miocardita eozinofilică
- Miocardita cu celelule gigante

- Miocardita granulomatoasă

Clasificarea clinico-morfologică

- Miocardita acută
- Miocardita cronică – relativ rară – aspect de CMD

Clasificarea etiologică

- Miocardite infecţioase
- Miocardite neinfecţioase

Fizopatologie

Injuria miocardică apare prin următoarele mecanisme:

- Efect direct citotoxic al agentului cauzant
- Răspuns imun secundar
- Expresia citokinică în miocard
- Inducerea aberantă a apoptozei

În miocardita virală virusul poate duce la distrugere celulară sau hipertrofie, intervenind direct asupra căilor de sinteză a proteinelor şi de semnalizare sau poate modifica citoscheletul miocitelor şi determină cardiomiopatie dilatativă.

Prezentare clinica

Miocardita este o boala caracterizata de prezentare clinica polimorfa. Poate fi asimptomatica, poate duce la insuficienta cardiaca, aritmii, soc, moarte subita. Pacienţii prezinta de obicei un prodrom viral (febra, rinoree seroasa, stare generala influentata), cu aproximativ o săptămână anterior internarii. Acestia asociaza dureri precordiale, astenie, palpitatii sau sincope. Durerea toracică poate fi pleuritica sau poate mima angina sau infarctul miocardic acut. Simptome asociate: febra, artralgii.

Tipic: fenomene de IC instalate acut la un pacient fără o afecţiune cadiacă subiacentă şi cu un risc cardiovascular scăzut.

Examenul fizic

Pacienţii prezinta tahicardie, zgomot 3 şi zgomot 4 de galop; se poate asculta frecatura pericardica, un sfert din pacienţi asociind pericardita. Pot fi prezente şi semne de insuficienta cardiaca: raluri pulmonare, hepatomegalie, ascita, puls venos jugular, edeme periferice. Se pot auzi sufluri de insuficienta mitrala şi tricuspidiana recent instalate. Unii pacienţi asociaza turgescenta jugular, hepatomegalie, tahicardie şi hipotensiune ateriala.

Elemente specifice:

- Miocardita din sarcoidoză: limfadenopatie, aritmii, afectarea altor organe (70%)
- RAA: criteriile Jones
- M. eozinofilică – rash maculopapular pruriginos şi istoric de utilizare a unui agent incriminat în dezvoltarea miocarditelor
- M. cu celule gigante: TV susţinută şi IC rapid progresivă

Diagnostic diferential:

Infarctul miocardic acut, pericardita, embolia pulmonară, pneumonia, sepsisul.

Date de laborator:

Pacienţii prezinta leucocitoza, eozinofilie, creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor, cresteri ale creatin-fosfokinazei (marker cu valoare redusa în miocardite), cresteri ale troponinelor T şi I (cu atat mai marcate cu cat procesul este mai vechi).

Sensibilitatea troponinei T pentru miocardita este 53%, specificitatea-94%, valoarea predictiva pozitiva-93%, valoarea predictiva negativa-56%.

Pot creste pasager troponina I, LDH, TGO, CK. O creştere de 4x a titrului IgG pe o perioadă de 4-6 săptămâni e necesară pt. documentarea infecţiei virale

Teste imunologice specifice: celule lupice, Ac

Antinucleari. Ac antimiocardiaci nu sunt specifici pentru miocardită, pot apărea şi în CMD

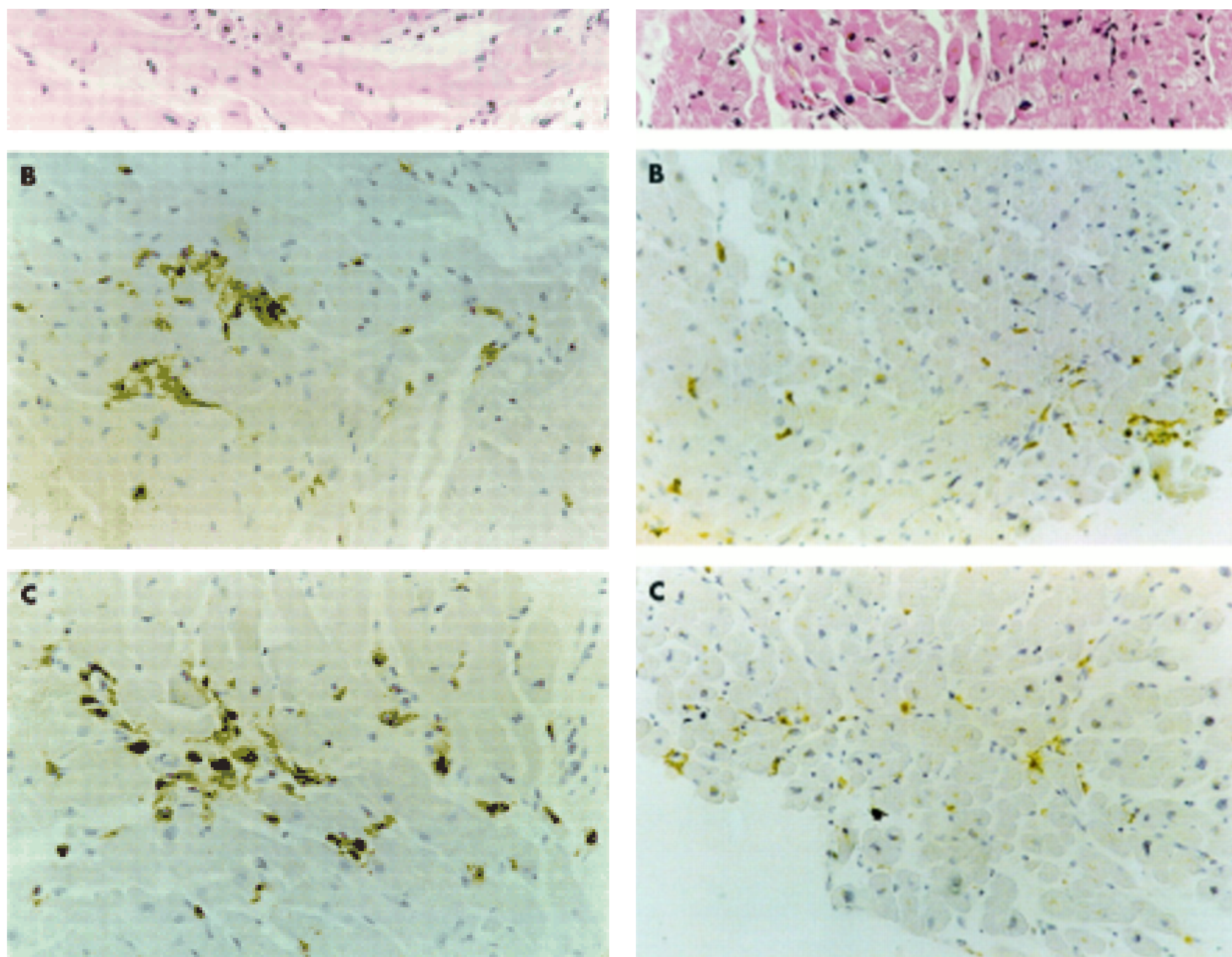


Fig. 1. Miocardita activa.
A-Hematoxilin-eozina: necroza focala miocitara şi infiltrate inflamatorii
B- Coloratie imnohistochimica pentru limfocite CD45+
C- Coloratie imnohistochimica pentru limfocite CD43+ confirma prezenta celulelor inflamatorii în miocard (4)

Fig. 2. Borderline myocarditis
A-Hematoxilin-eozina:absenta necrozei miocardice, putine infiltrate inflamatorii
B- Coloratie imnohistochimica pentru limfocite CD43+
C- Coloratie imnohistochimica pentru macrofage; prezenta macrofagelor şi limfocitelor în miocard (4)

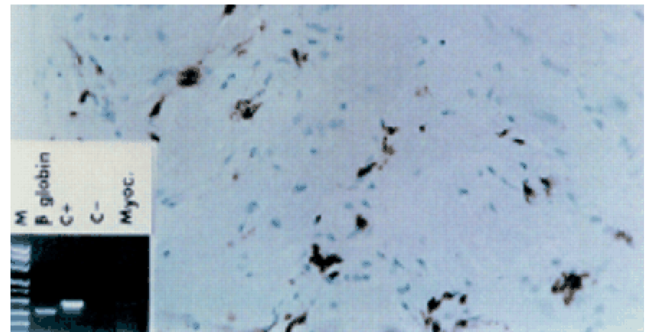


Fig. 3. Borderline myocarditis: imunohistochimie- infiltrat inflamator compus din celule CD68+ (4)

Modificari EKG:

Tahicardie sinusală (Fig. 4), tahicardie ventriculară (Fig. 5), aritmii supraventriculare, modificari ST-T, microvoltaj (Fig. 6); uneori se poate detecta şi un aspect de infarct miocardic acut. Aritmiile cardiace se intalnesc frecvent, impreuna cu blocurile de conducere.

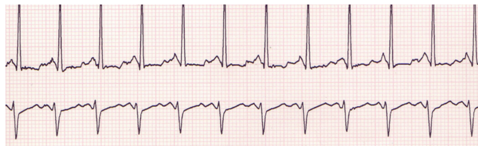


Fig. 4. Tahicardie sinusală

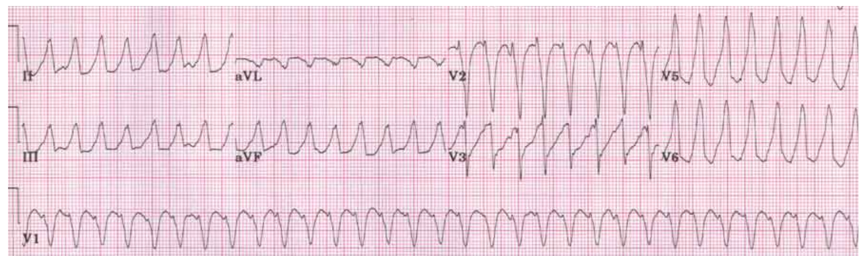


Fig. 5. Tahicardie ventriculară

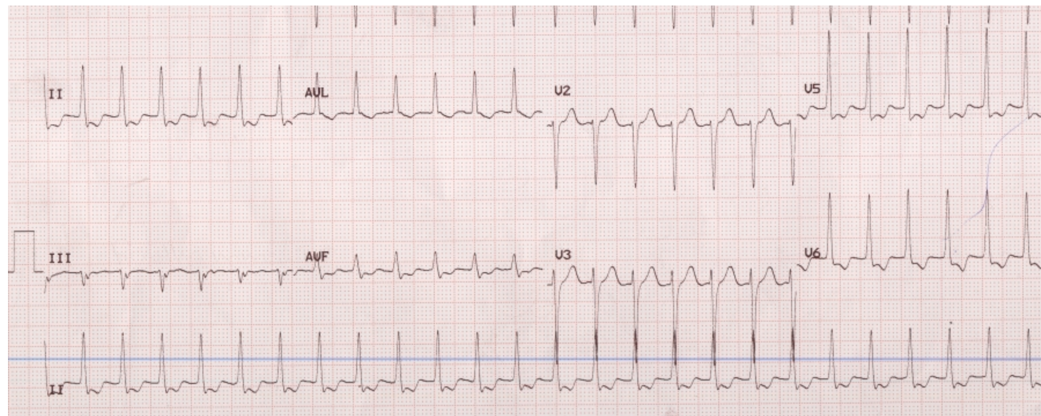


Fig. 6. Anomalii ale segmentului ST şi ale undei T

Radiografia toracică

- Poate fi normală
- Aspect de cardiomegalie şi stază pulmonară
- Aspect de pneumonie virală sau bacteriană

Ecocardiografia

Se evidentiaza disfuncţia diastolică a ventriculului stâng, ventricului stâng pastrandu-si dimensiunile normale. Pot fi observate diskinezii parietale. Peretele ventriculului stâng poate fi ingrosat, în special la debutul bolii, cand inflamaţia este fulminanta. Aspectele ecocardiografice în miocardita acuta pot fi asemanatoare cu cele din cardiomiopatia restrictiva, hipertrofica sau dilatativa.

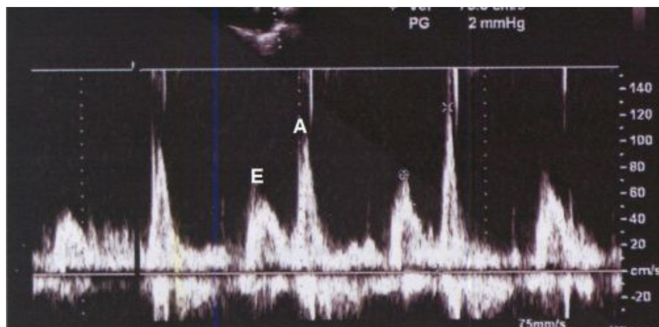


Fig. 7. Disfuncţie diastolică a ventriculului stâng- inversarea raportului E/A



Fig. 8. Cardiomiopatie hipertrofica- aspect ecocardiografic

Studii neinvazive

Biopsia endomiocardica

Biopsia endomiocardica este cel mai important test care stabileste diagnosticul de miocardita şi diferentiaza borderline myocarditis de miocardita activa. Tehnica presupune un discomfort minim, morbiditate minora şi mortalitate de 0,2%. Se pot obtine specimene de miocard din ventriculul drept accesand vena jugulara sau femurala. Biopsia ventriculului stâng se realizeaza rar din cauza morbiditatii crescute. De obicei se obtin 4-6 fragmente de biopsie, deoarece miocardita poate fi focala. Nu este indicata de rutina.

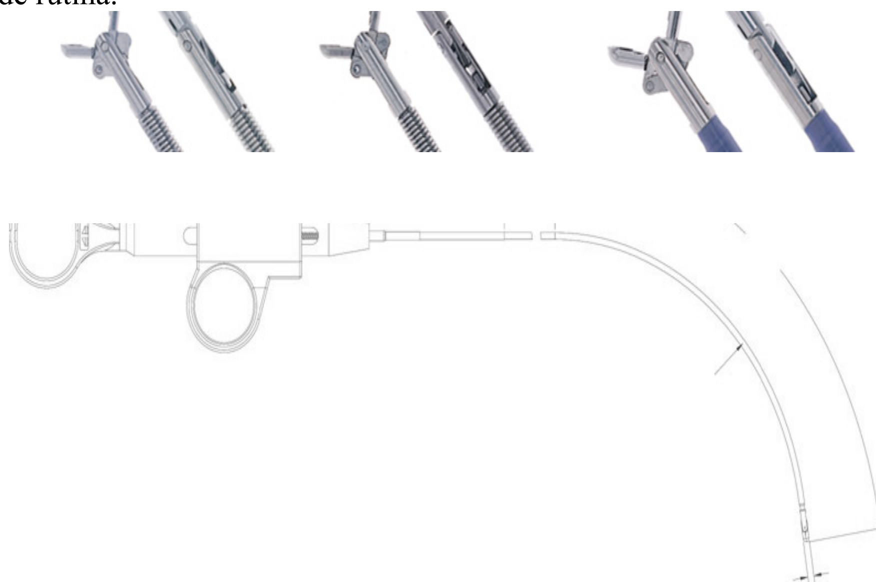


Fig. 9. Trusa de biopsie endomiocardica

Recomandările recente ale ACC/AHA:

- IC cu debut<2 săpt. asociate cu VS dilatat sau de dimensiuni normale şi cu compromitere hemodinamică (I)
- IC cu debut recent între 2 săpt şi 3 luni asociate cu VS normal/dilatat şi cu aritmii ventriculare noi, BAV gr. II/III sau fără răspuns la terapie în 1-2 săpt. (I)
- IC de >3 luni asociată cu VS dilatat şi cu aritmii ventriculare noi, BAV gr. II/III sau fără raspuns la terapie în 1-2 săpt (IIa)
- IC asociată şi CMD indiferent de durata asociată cu suspiciune de reacţie alergică şi/sau eozinofilie (IIa)

Modificarile tisulare din miocardita sunt decelabile şi prin imagistica prin rezonanta magnetica (semnal de intensitate anormala în peretii cordului). Rezonanţa magnetică nucleară – permite vizualizarea întregului miocard şi astfel şi a leziunilor focale caracteristice miocarditei (înalt sugestiv: afectare difuză sau heterogenă a per. lateral, a regiunilor subepicardice sau epicardice medii sau în combinaţii)

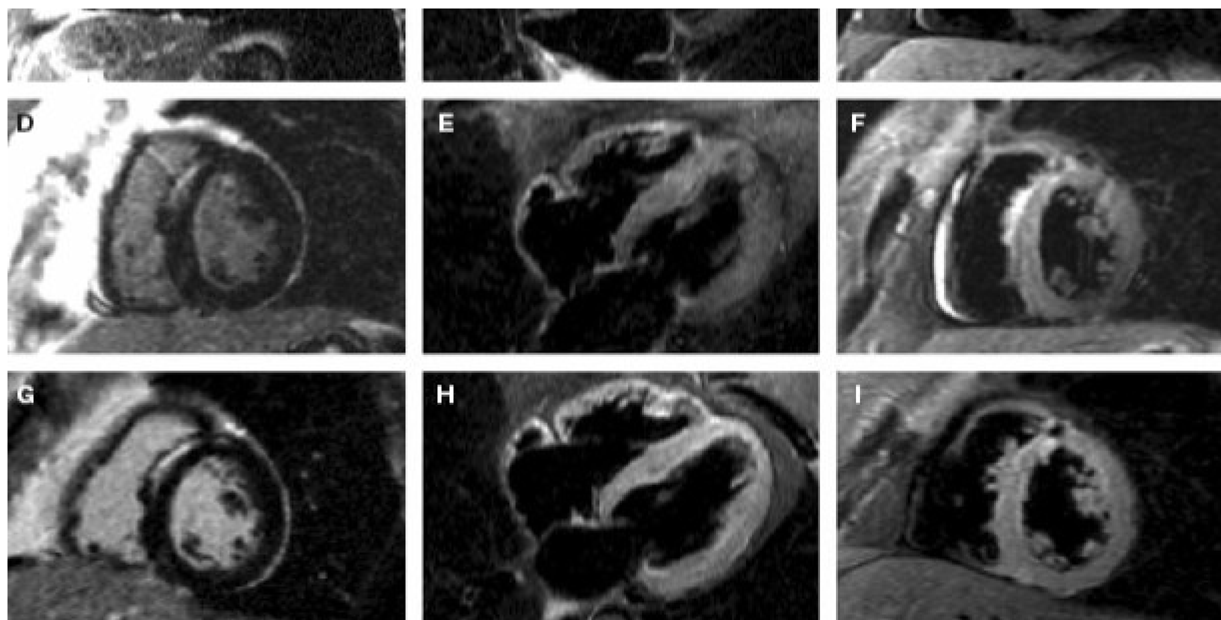


Fig. 10. Miocardita - aspect obţinut prin imagistica prin rezonanta magnetica

Alte tehnici imagistice

- Scintigrafia cu Ac monoclonali antimiozină marcaţi cu Indium 111 → care se fixează pe miocitele necrozate
- Scintigrafia cu Gallium 67→fixarea sa în miocard reflectă gradul infiltrării miocardice
- Coronarografia

Tratament

Piatra de temelie a pacientului cu borderline myocarditis este reprezentata de tratamentul suportiv. Acesta va fi individualizat în funcţie de contextul clinico-paraclinic şi poate include diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante, antagonisti ai receptorilor aldosteronului. Digoxinul poate creste expresia citokinelor inflamatorii şi trebuie administrat cu atentie şi în doze scăzute. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi beta-blocantele pot opri progresia bolii spre necroza miocardica.

Succesul anecdotic al imunosupresiei în cateva trialuri mici necontrolate a dus la elaborarea Myocarditis Treatment Trial (6) Acesta a demonstrat ineficienta tratamentului cu prednison, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida.

Tratamentul cu doza mare de imunoglobuline administrate intravenos are efecte imunomodulatorii şi antivirale, insa nu a putut fi demonstrat nici beneficiul acestui tip de terapie.

Alte terapii:

- Nifurtamox în boala Chagas
- Ganciclovir iv pt miocardita produsă de CMV
- IFN
- Ig iv
- Antihelmintice în cazul miocarditelor produse de protozoare

Prognostic

- Factori care influenţează nefavorabil prognosticul: vârste extreme, disfuncţie miocardică severă, anomalii ECG, sincopa
- Factori favorabili: funcţie VS păstrată, debut recent

BIBLIOGRAFIE

1. Braumwald. Heart disease. W.B. Saunders, 1997:1404-1464.
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987; 1: 3–14.
3. Kenneth L. Baughman, MD. Diagnosis of Myocarditis. Death of Dallas Criteria. **Circulation.** 2006;113:593-595
4. A Angelini, M Crosato, G M Boffa**.** Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. Heart 2002;87:210-215
5. Lauer B, Niederau C, Kuhl U. Cardiac troponin T în patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1354-1359
6. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269

VII.11. PERICARDITA

C. Iordache, Ştefana Maria Moisă

Anatomia pericardului: pericardul este format dintr-o foiţă parietală şi una viscerală, sparate între ele printr-o lamă fină de lichid pericardic. Pericardul visceral reprezintă o membrană seroasă aderentă la epicard, iar cel parietal, o membrană fibroasă cu grosime de aproximativ 2 mm.

Funcţiile pericardului:
- prevenirea dilataţiei acute
- fixarea cordului
- distribuirea forţei hidrostatice şi gravitaţionale pe suprafaţa cordului
- cuplează diastolic ventriculii şi permite mecanismului Frank-Starling să opereze uniform
- apărarea faţă de traumatisme şi infecţii

Pericardita – Definiţie
Pericarditele sunt afecţiuni cardiace datorate unui proces inflamator acut la nivelul pericardului.

Clasificare:
1. Criteriu clinic: acute şi cronice
2. Caracterul exudatului: serofibrinos**,** hemoragic**,** purulent**,** chilos

3. Criteriu temporal:
– Acută vs. cronică: limita 2 luni

4. Criteriu anatomopatologic: serofibrinoasă vs. lichidiană vs. constrictivă (sau combinaţii, ex. efuziv-constrictivă)

5. Criteriu etiologic: idiopatică vs infecţioasă vs neoplazică etc

PERICARDITA ACUTĂ
Etiologie:
- Idiopatică
- Infectioasă
- Virală (echovirus, coxsackie virus, adenovirus, CMV, EBV, HVB, HIV)
- Bacteriană (Pneumococcus, Staphylococcus, Streptococcus, Mycoplasma, boala Lyme, Hemophilus influenzae)
- Micobacterii (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare)
- Fungice (histoplasmoză, coccidioidomyocoză)
- Protozoare
-Imună-inflamatorie
-Boli ale ţesutului conjunctiv (lupus, poliartrită reumatoidă, sclerodermie etc)
-Reumatism articular acut
-Precoce post-infarct
- Tardiv post-infarct (sdr Dressler), tardiv post-cardiotomie/toracotomie, tardiv post-traumă

- Drog induse (e.g., procainamidă, hidralazină, isoniazidă, ciclosporină)
- Boli neoplazice: primare (mezoteliom, fibrosarcom etc), secundare: (neoplasm mamar, pulmonar, limfom, leucemie)
- Secundar radioterapiei
- Precoce post-chirurgie cardiacă
- Post -traumatic
- Iatrogenă: angioplastie coronariană, implantare pacemaker, defibrilator, biopsie endomiocardică
-Diverse: insuficienţă renală cronică (uremie, dializa), hipotiroidism, disecţie de aortă, sclerodermie, dermaomiozită, sindrom Behcet, sarcoidoză, vasculite, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Reiter, boala Kawasaki, boala serului, hipotiroidism, reacţii de sensibilizare la medicamente.

Fiziopatologie

Cantitatea de lichid conţinută în mod normal de pericard nu depăşeşte 10 cm^3 la copil şi 50 cm^3 la adult. Prin acumulare de lichid, presiunea intrapericardică devine permanent crescută, determinând reducerea umplerii diastolice a ventriculilor, scăderea debitului cardiac, scăderea TA, scăderea amplitudinii pulsului, iar reacţional tahicardie şi vasoconstricţie periferică. Se mai înregistrează: creşterea presiunii atriale drepte şi venoase centrale, scăderea perfuziei coronare.

Anatomie patologică

Iniţial apare un exudat în cantitate redusă, bogat în fibrină, care se depune pe foiţele pericardului. Ulterior poate apărea un revărsat pericardic serofibrinos, purulent sau hemoragic, în funcţie de etiologie. În absenţa tratamentului, boala poate evolua spre o pericardită constrictivă.

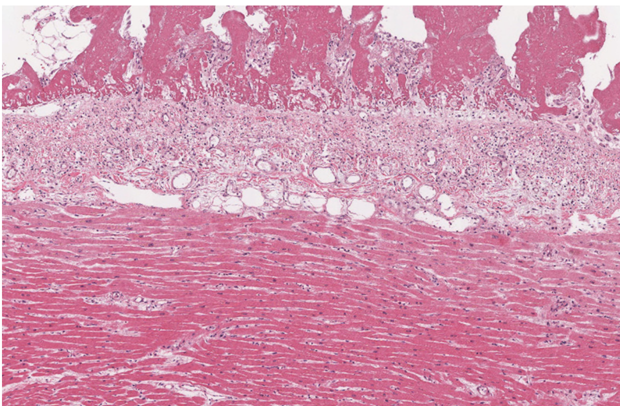


Fig. 1. Pericardita fibrinoasă



Fig. 2. Pericardita constrictivă

Simptomatologie:

Debutul poate fi de tip pseudogripal, prin febra şi mialgii, sau prin durere toracică şi dispnee.

Durerea toracică poate fi localizată retrosternal, precordial sau poate fi difuză. Are caracter de arsură, apăsare; iradiază la nivelul braţului stâng sau gâtului; persistă în repaus; este accentuată la inspir profund, diminuată la anteflexie; este prelungită, rezistentă la administrare de nitroglicerină

Dispneea, tahipneea completează tabloul clinic.

Alte manifestări: tuse, febră, disfonie, disfagie

Semiologie:

Palpare : şoc apexian diminuat/absent

Percuţie: aria matităţii cardiace crescută

Ascultaţie: tahicardie, diminuare zgomote cardiace, frecătură pericardică

Frecătura pericardică are timbru aspru, este adesea localizată endapexian şi trebuie diferentiată de sufluri cardiace, MV, frecătură pleurală. Frecatura pericardică este accentuată prin creşterea presiunii cu care este aplicat stetoscopul şi poate varia cu respiraţia, poziţia sau de la un examen la altul. Poate avea 3 componente: presistolic (contracţia atrială), sistolic (contracţia ventriculară) şi protodiastolic (survine în faza de umplere rapidă ventriculară).

Testele paraclinice utile includ: radiografia toracică, electrocardiograma, -ecocardiografia

-analize de laborator (sânge şi lichid pericardic),tomografie computerizată / rezonanţă magnetică, biopsia pericardică

Radiografia toracică identifică:

-prezenţa a peste 200 ml lichid pericardic

- asociere revarsat pleural

- posibile etiologii (tbc, carcinom pulmonar, etc)

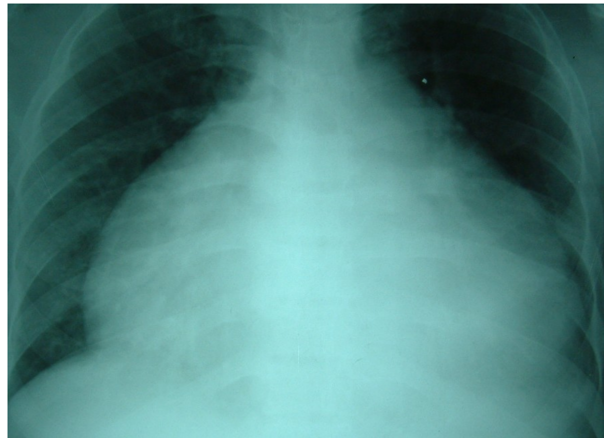


Fig. 3. Radiogradie cardio-toracică incidentă postero-anterioară: creşterea marcată a ariei precordiale (posibil pericardită)

Electrocardiograma:

Supradenivelare difuză segment ST: DI, DII, aVL, V3-V6 (cu subdenivelare ST în aVR)

Subdenivelare segment PR

Eventual: microvoltaj, alternanţă QRS

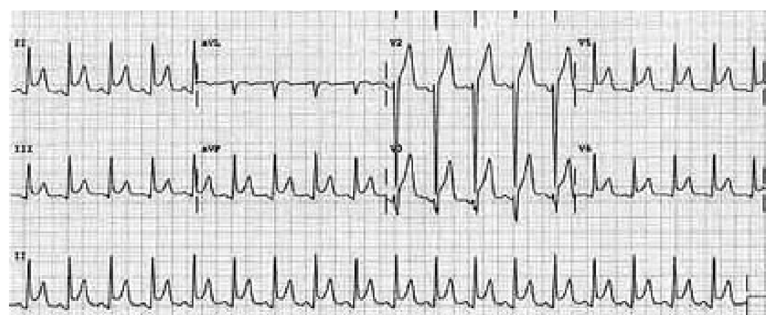


Fig. 4. EKG: supradenivelare segment ST

Diagnostic diferenţial EKG al pericarditei:

- Ischemie miocardică
- Miocardită
- Hiperkaliemie
- Repolarizare precoce (variantă a normalului, tineri)

Ecocardiografie:

Vizualizare:
- lichid pericardic = spatiu eco-liber în jurul inimii
- identifică >20 ml lichid
- lichidul pericardic poate conţine fibrină, cheaguri
- ecocardiografic se evaluează impactul hemodinamic asupra inimii
- se pot face remarci privitoare la etiologie (infarct, disecţie aortă etc)

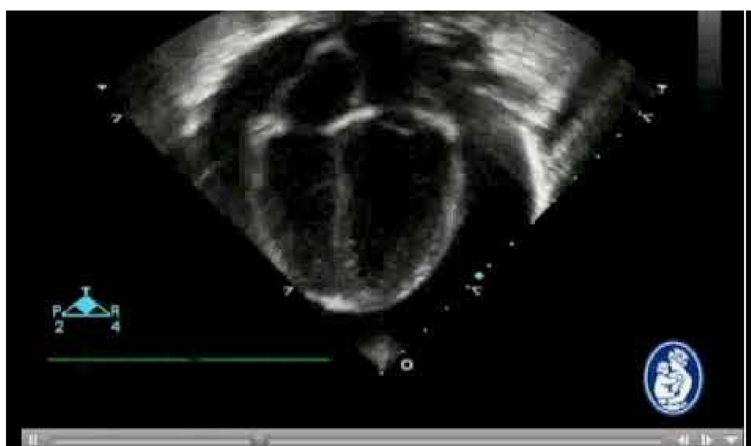


Fig. 5. Ecocardiograma: pericardită, colaps atriu drept

Analize de laborator

Teste sangvine:
- Sindrom inflamator: VSH, fibrinogen, leucocite
- Enzime miocardice (CK, CK-MB, Troponina): pot fi normale sau uşor crescute (miocardită + pericardită); utile în stabilirea diagnosticului diferenţial al pericarditei post-infarct, post-traumatică

Pentru stabilirea etiologiilor posibile se vor realiza:
- Hemoculturi bacteriene, serologie virală
- uree, creatinină (pentru excluderea insuficienţei renale cronice)
- hormoni tiroidieni (pentru excluderea mixedemului)
- Teste imunologice (pentru excluderea lupusului, bolilor autoimune)
- Markeri neoplazici (pentru excluderea neoplaziilor)

Lichidul pericardic se obţine prin pericardiocenteză.

Indicaţii pericardiocenteză:
- Tamponadă cardiacă
- Suspiciune pericardită purulenta sau neoplazică
- Pericardite lichidiene cu volum mare, simptomatice, de cauză necunoscută la peste o săptămâna de tratament (eventual cu creşterea volumului de lichid)

Contraindicaţie majoră- Disecţia de aortă

Analize de laborator –lichid pericardic
- Biochimie (LDH, glicemie, densitate) – pentru diferenţierea exudatului de transudat

- culturi bacteriene, virale, Mycobacterium tuberculosis
- dozare adenozin-deaminaza, lizozim
- citologie (tip celularitate, celule neoplazice)
- markeri neoplazici

Tratament

Etiologic: tuberculostatic/ tratament antiinfecţios/ corticoterapie/ oprirea anticoagulantelor/ chimioterapie/ hemodializă

Simptomatic:

- Măsuri generale: repaus la pat
- Antiinflamatoare nesteroidiene (pana la disparitie lichid) + protecţie gastrică
• Ibuprofen 30 mg/kg/zi împărţit în 3 prize
- Corticosteroizi: numai pentru boli autoimune, pericardite reactive, uremie
• Prednison 1-1.5 mg/kgcorp
- Pericardiocenteză
- Pericardiotomie chirurgicală ± scleroterapie

Evoluţie şi prognostic

Un mare număr de pericardite acute sunt autolimitate. Cele trenante sunt datorate de obicei neoplaziilor, bolilor de ţesut conjunctiv, infecţiilor

Risc de recurenţă 20-30% în următoarele luni/ani

Complicaţii:

- Tamponadă cardiacă
- Revărsat pericardic cronic
- Pericardită constrictivă

Pacienţii vor fi urmăriţi până la dispariţia lichidului, apoi lunar, apoi mai rar (funcţie de etiologie)

Tamponada cardiacă

Definiţie: Tamponada cardiacă reprezintă compresia acută a cordului prin acumulare rapidă şi/sau în cantitate mare de fluid în sacul pericardic inextensibil. Compresia cordului are ca efecte creşterea presiunilor intracardiace**,** limitarea progresivă a umplerii diastolice ventriculare**,** reducerea debitului cardiac.

Etiologie: similară celei descrise la pericardita acută

Fiziopatologie:

Creşterea presiunii intrapericardice se repercută asupra cordului. Efectul este mai marcat asupra cordului drept (în special AD): apare colapsul diastolic al AD şi VD, cu refluarea sângelui în sistemul cav şi scăderea indexului sistolic

Consecinţele acumulării de lichid pericardic

- creşte presiunea intrapericardică, prin urmare scade volumul telediastolic ventricular
- limitarea umplerii diastolice a cordului
- scăderea volumului bătăilor
- pulsul paradoxal

Pulsul paradoxal presupune scăderea TAS în inspir cu 10 mmHg şi diminuarea sau chiar dispariţia pulsului în inspir

Dispare când tamponada se asociază cu stare de soc, hipotensiune severă, regurgitare aortică severă, defect septal interatrial

Este prezent şi în embolia pulmonară, infarctul de ventricul drept, pericardita constrictivă, boala pulmonară obstructivă severă, ascita voluminoasă

Pentru diagnostic sunt esenţiale: hipotensiunea arterială, creşterea presiunii venoase sistemice cu jugulare turgescente şi pulsatile (semnul Kussmaul), hepatomegalia dureroasă, asurzirea zgomotelor cardiace, pulsul paradoxal, cu scăderea presiunii arteriale sistolice cu cel puţin 20 mm Hg în inspir profund.

Tablou clinic- TRIADA BECK

1. Hipotensiune arterială
2. Turgescenţa jugulară
3. Precordiu silenţios

Alte semne: dispnee, agitaţie, anxietate

În absenţa intervenţiei rapide boala evoluează spre colaps, oprirea cordului prin disociaţie electromecanică

În TC subacută simptomele se instalează insidios, sunt nespecifice: durere cu caracter pericardic, dispnee, tahicardie, turgescenţă jugulară/ hepatomegalie, tendinţă la hipotensiune arterială, zgomote cardiace asurzite/frecatură pericardică

Forme particulare de TC

1. TC cu absenţa pulsului paradoxal- apare la pacienţii cu disfuncţie de VD, DSA, IAo severă sau embolie pulmonară
2. TC cu presiune scăzută- apare în: hipovolemie/tuberculoză/neoplasme. TA este normală, iar PVC în jur de 15 cm H_2O
3. TC regională- apare mai frecvent pe cordul drept, după intervenţii chirurgicale cardiace, în TBC; diagnosticul este dificil

Paraclinic

Testele paraclinice utile includ: radiografia toracică, electrocardiograma, ecocardiografia cateterismul cardiac, analize de laborator (sânge şi lichid pericardic), tomografie computerizată / rezonanţă magnetică, biopsie pericardică

Radiografia toracică

-normală în caz de hemopericard
-cord în carafă
- câmpuri pulmonare normale

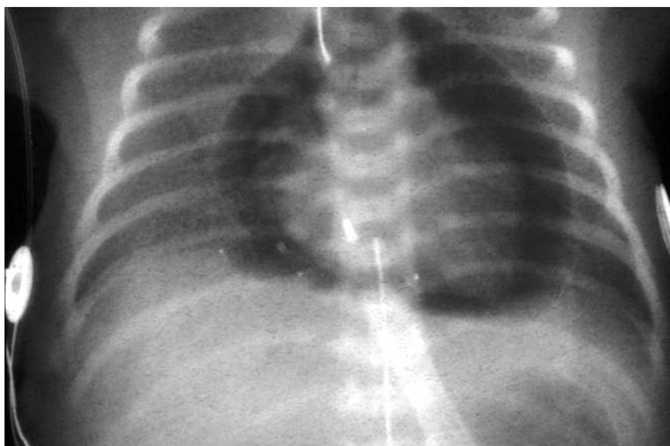


Fig. 6. Radiografie cardio-pulmonară: tamponadă cardiacă la un nou-născut

Electrocardiograma

-Tahicardie (sinusală)

- Microvoltaj: complexe QRS cu amplitudine <5 mm în derivatiile membrelor, <10 mm în precordiale
- Alternanţă QRS (2:1, 3:1)



Fig. 7. EKG- tamponadă cardiacă

Ecocardiografie- permite vizualizarea:

- lichid pericardic = spaţiu eco-liber în jurul inimii, zonă transonică în sacul pericardic posterior şi anterior
- efectele sale asupra inimii (compresia cavităţilor): semne de debit transmitral scăzut (scade amplitudinea de deschidere a VM, fals SAM,, fals PVM); creşterea DTD al VD în inspir şi diminuarea DTD al VS în inspir; colaps protodiastolic al cavităţilor drepte; mişcare paradoxală a SIV; scăderea FE; semne de congestie a VCI
- pericardită loculată dupa chirurgie cardiacă
- dilatarea venelor sistemice (pletora venei cave inferioare)

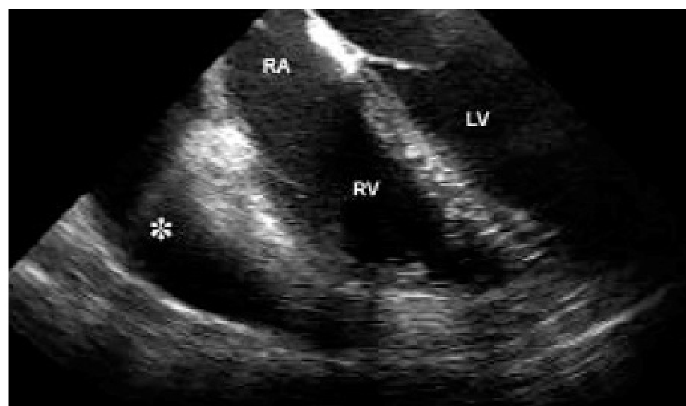


Fig. 8. Ecocardiografie- tamponadă cardiacă

Pericardiocenteza se poate ghida ecocardiografic.

Cateterismul cardiac: numai în cazuri selectate; obiectivează creşterea presiunii în AD şicreşterea PVC

Diagnostic diferenţial:

- Infarctul de ventricul drept cu şoc cardiogen
- Tromboza venei cave superioare
- Şocul de alte etiologii

Tratament

Combaterea colapsului diastolic

– administrare fluide parenteral

Creşterea debitului cardiac

– inotrop pozitive (dobutamină, norepinefrină)

– evitarea vasodilatatoarelor + diureticelor

Pericardiotomie percutană cu balon sau chirurgicală.

Pericardectomie (fereastră pleuropericardică).

Puncţia pericardică- permite, pe de o parte, confirmarea diagnosticului, pe de altă parte având rol terapeutic în situaţia revărsatelor pericardice importante.

Tehnică: dupa sedarea bolnavului şi anestezia locală, puncţia se poate face pe cale subxifoidiană (Marfan) în poziţie semişezând, eventual sub control radiologic sau ecografic. Acul de puncţie (cu bizou scurt) va fi dirijat oblic, la stânga, în sus şi în spate, în direcţia umărului stâng. În revărsatele abundente, cu excepţia tamponadei, evacuarea nu se va face prin aspiraţie, ci lichidul va fi lăsat să se scurgă prin forţa gravitatională.

Examenul lichidului pericardic extras cuprinde: aspecul, examene biochimice şi imunologice, frotiul, culturi pentru diverşi agenţi patogeni suspectaţi.

Când se suspectează un revărsat purulent, abordul chirurgical este preferabil, deoarece permite o explorare completă a sacului pericardic şi permite desfacerea eventualelor aderenţe sau realizarea unei biopsii pericardice.

Complicaţii posibile: înţeparea miocardului, lezarea arterelor sau venelor coronare, hemopericard, lezarea marei interne, pneumotorax, lezarea ficatului.

PERICARDITA CONSTRICTIVA

Definiţie

Afecţiune datorată prezenţei unui pericard fibros, îngroşat şi aderent care restricţionează umplerea diastolică a inimii. Este rară la copil, reprezentând ultima etapă a unei inflamaţii pericardice acute sau cronice.

Etiologie:

Cauzele sunt similare cu pericardita acută

Cele mai frecvente cauze: tuberculoasă, virală, neoplazică, uremică, colagenoze, idiopatică

Fiziopatologie

Egalizarea presiunilor între cele 4 cavităţi ale cordului duce la scăderea umplerii cardiace în faza de diastolă tardivă. Datorita lipsei de distensie a atriilor se produce staza venoasă retrogradă. În consecinţă scade debitul cardiac.

Simptomatologie

Semnele şi simptomele se datorează congestiei venoase sistemice şi debitului cardiac scăzut:

– dispnee efort + ortopnee

– tuse, astenie, fatigabilitate

– hepatomegalie, hepatalgii, edeme

- dureri abdominale, meteorism

Semiologie

Semne de insuficienţă cardiacă dreaptă: hepatomegalie, edeme, ascită, turgescenţă jugulară, reflux hepato-jugular prezent, semn Kussmaul (accentuarea turgescenţei jugulare în inspir), revărsat pleural (frecvent bilateral), icter, angioame

Semne de insuficienţă cardiacă stângă (scădere debit): hipotensiune arterial, retracţie sistolică impuls apical, vibranţă pericardială ("diastolic pericardial knock"), aritmii cardiace (20-30% FiA)

Tablou paraclinic:

Teste utile: radiografie toracică, electrocardiogramă, ecocardiografie, cateterism cardiac, analize de laborator, tomografie computerizată, biopsie pericardică

Radiografia toracică:

- cord de dimensiuni normale sau uşor crescute
- calcificări pericardice localizate în special pe conturul drept
- posibil mediastin superior lărgit pe seama venei cave

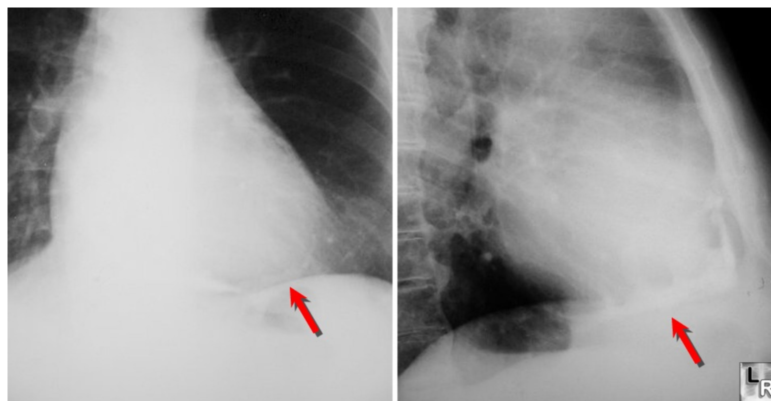


Fig. 9. Calcificări pericardice, pericardită constrictivă

Electrocardiograma

Modificări nespecifice

- QRS voltaj redus
- Ritm sinusal sau fibrilaţie atrială
- Modificări fază terminală (T negativ)
- Bloc atrioventricular de diverse grade

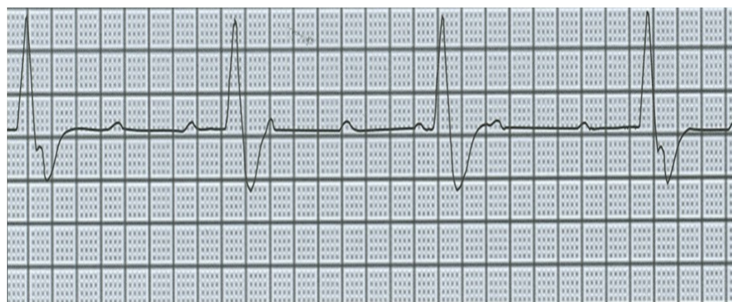


Fig. 10. Bloc atrio-ventricular grad III

Ecocardiografie:

Vizualizare:

- îngroşare + calcificări pericard
- ventriculi de dimensiuni şi funcţie sistolică normale
- dilatare atrii
- dilatare vena cavă inferioară

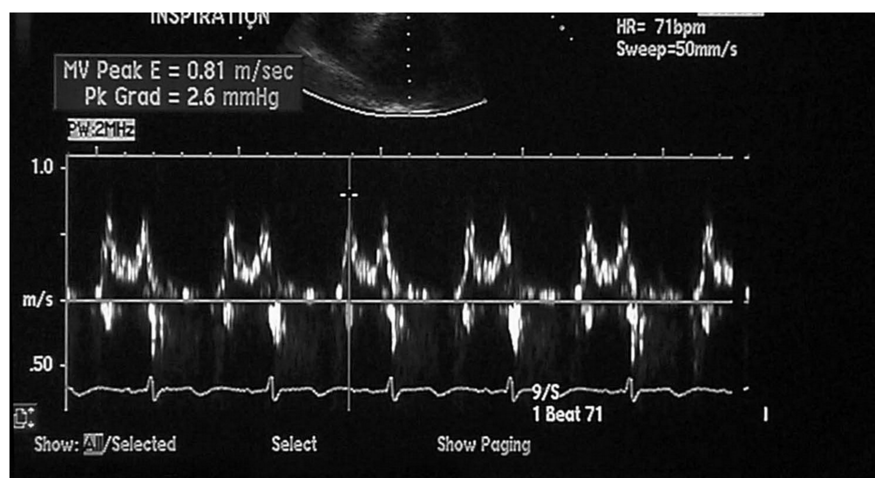


Fig. 11. Ecocardiografie- pericardită constrictivă

Cateterism cardiac

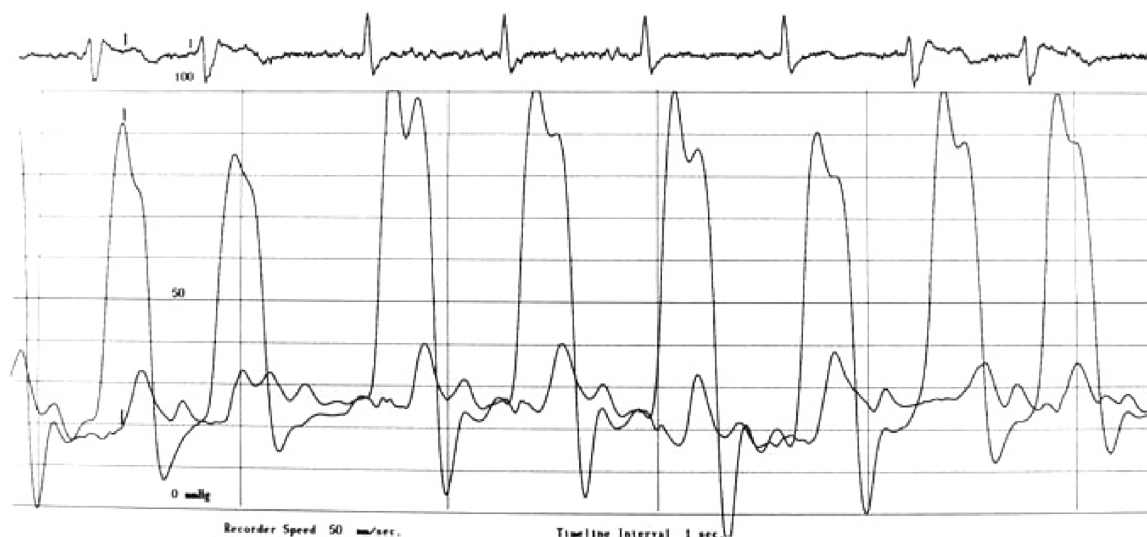


Fig. 12. Cateterism cardiac- aspect "dip-plateau" al curbelor de presiune ventriculare

Diagnostic diferenţial

Cardiomiopatia restrictivă

– Lipsa zgomotului pericardic diastolic

– Şoc apexian palpabil
– Puls paradoxal absent
– Pericard normal (eco, Rx, CT)
– Ecografic: semne de disfuncţie sistolică VS (~subclinice)
– Aspect dip-platou la cateterism dar cu:
• Presiune teledia VS > VD
• Presiune sistolică VD > 50 mmHg

Tratament

Medical
– Măsuri generale: repaus relativ (evitare efort), regim hiposodat
– Diuretice (doză mică, evitare hipotensiune)
– Digoxin: în fibrilaţie atrială cu AV rapidă
– Evitare medicamente bradicardizante – betablocante, blocante calciu

Pericardectomie
– Singurul tratament eficient
– Excizie pericard parietal ± visceral (dupa inspecţie)
– Succes în > 60% cazuri
– Mortalitate operatorie 5-15%
– Supravieţuire la 5 ani ~ 85%
(deces mai ales daca operaţia este tardivă în evoluţia bolii)

BIBLIOGRAFIE

1. Ruxandra Jurcut. Pericardita. www.scribd. com
2. Daniela Bartos. Pericardita acuta. www.scribd.com
3. A.G.Dimitriu, Tania Condurache. Pericardite. In: Eugen Pascal Ciofu, Carmen Ciofu. Pediatrie- tratat. Ed. Medicala, 2001: 391-398
4. http://www.metrohealth.org/body.cfm?id=1487
5. http://www.uninet.edu/cin2003/conf/agarwal/agarwal.html
6. http://ectropicinteractive.com/index.php?key=pericarditis
7. http://radiographics.rsna.org/cgi/content-nw/full/27/6/1595/F4
8. http://upennanesthesiology.typepad.com/upenn_anesthesiology/cardiac_tamponade/
9. http://www.learningradiology.com/notes/cardiacnotes/constrictpericardpage.htm
10. http://www.pacemakerproject.net/cardiac_phy/cp_AV_block.htm
11. http://emedicine.medscape.com/article/348883-media
12. http://autopsy.stanford.edu/fellowships.html
13. http://drmuslimah.blogspot.com/2008_10_01_archive.html

VII.12. TULBURĂRI DE RITM CARDIAC

C. IORDACHE

Nodulul sinusal Keith şi Flack este considerat rest embrionar din sinusul nervos, localizat în sulcus terminalis între orificiul de vărsare a venei cave superioare şi atriul drept. Muşchiul cardiac atunci când se află în repaus are proprietatea de a răspunde la o excitaţie printr-o depolarizare (potenţialul de acţiune) urmată de o contracţie. Potenţialul de acţiune în fibra miocardică ventriculară are următoarele faze:

Depolarizarea rapidă se produce prin influxul rapid şi masiv de Na+ prin canalele voltaj dependente activate când sub acţiunea unui stimul membrana se deplasează rapid la valoarea de prag (-55, -60 mV), potenţialul trece apoi în zona valorilor pozitive (overshoot) + 15 - + 30 mV stabilindu-se pentru 6 – 15 m sec în zona potenţialului de echilibru al Na+.

Repolarizarea rapidă, se produce prin influxul rapid de Cl- voltaj dependente. Se produce întreruperea influxului rapid de Na+ producându-se un eflux de K+ prin canalele de K+ voltaj – dependente lente (X1);

Repolarizarea moderat rapidă, este datorata inactivării influxului lent de Na+ - Ca2+ precum şi efluxul maxim de K prin canalele X1 şi K1 (canale ce asigură efluxul bazal de K+, principala determinată a potenţialului de repaus).

In *potenţialul de repaus* un rol esenţial îl au transportul activ de Na+ - K+ şi transportul de Ca2+.

Ritmul sinusal

Definiţie: este ritmul determinat de impulsuri ritmice formate în nodulul sinoatrial şi transmise descendent. Ritmul sinusal se exprimă numai prin unda P.

FORME DE RITM SINUSAL

Ritmul sinusal poate fi complet (când impulsul este condus descendent sau anterograd prin atrii, sistemul funcţional şi ventricul) şi incomplet (când impulsul sinusal comandă doar activitatea atrială)

CRITERII DE RECUNOAŞTERE A RITMULUI SINUSAL COMPLET

Pentru citirea ritmului sinusal se alege derivaţia în care unda P este mai vizibilă.

Ritmul sinusal este complet atunci când pe traseul ECG există secvenţa P normal – PQ normal-QRST descendent (sens contur şi formă), echidistant şi succesiv cu QRST.

Caracteristicile ritmului sinusal normal:

Frecvenţa unde la P este normală adică între 60 – 100 / minut cu excepţia vârstei copilăriei când oscilează între 140 / minut (la nou născut) şi 120 / minut (în primul an de viaţă). Exită variaţii ale frecvenţei cardiace în legătură cu mişcările respiratorii (creşte în inspir şi scade în expir) precum şi în legătură cu eforturile



Fig. 1. Ritm sinusal

Calculul frecvenţei se face în funcţie de viteza de derulare a hârtiei: Când hârtia se derulează cu 25 mm/secundă , un pătrat mic semnifică 0,04 secunde şi frecvenţa cardiacă este egală cu:

$$\frac{\text{6000 sutimi de secunde într-un minut}}{\text{4 sutimi de secunda X numar patrate mici dintre doua complexe}}$$

$$= \frac{1500}{\text{numar patrate mici dintre doua complexe}}$$

Cand hărtia se derulează cu viteza de 50 mm / secundă frecvenţa cardiacă este egală cu :

$$= \frac{3000}{\text{numar patrate mici dintre doua complexe}}$$

Când frecvenţa atrială şi vetriculară sunt diferite se va aprecia rata fiecăruia.

Ritmul undelor P este regulat. Când ritmul este neregulat se face mai întâi media aritmetică pentru 5, 6 cicluri şi acesta se introduce în calcul.

Sensul undelor P este pozitiv în DI , DII, aVF şi V4 la V6; negativ în aVR; pozitivă, negativă sau bifazic în D3, a VL şi V1 - V3; acest sens semnifică o propagare anterogradă a excitaţiei.

Undele P au axa electrică (AP) în jur de 450 (între +750 şi 450)

Undele P sunt echidistante admiţându-se o diferenţă între ele de 0,12 – 0,16 secunde

Undele P sunt fiecare succedate de câte un complex QRS la un interval PQ variind între 0,12'' şi 0,21'' (limita superioară “normală” a PQ depinde de frecvenţa cardiacă şi de vârstă); cu cât frecvenţa cardiacă creşte cu atât şi limita normală a lui PQ este mai mică.

Ritmul sinusal complet poate fi asociat cu:

- Tulburările de conducere intraatriale (se modifică doar caracterele undei P);
- Tulburările de conducere intraventriculare (se modifică doar caracterele QRST);
- Blocurile atrioventriculare (gupa I interval P-Q alungit; grupa II : cu P blocată uneori neurmată de QRS, iar P-Q poate fi constant sau progresiv crescând – perioade Wenckebach); grupa III cu disociaţie completă între undele P şi complexele QRST;
- Preexcitaţia ventriculară (cu scurtarea intervalului PR şi cu QRST de aspect descendent – sindromul LGL sau cu undă delta (sindromul WPW).
- Ritmul sinusal incomplet apare când acesta se asociază cu un bloc antrioventricular complet; ritmul sinusal comandă numai activarea atrială încât undele P nu mai sunt urmate de QRST.

Modificarile ritmului sinusal:

Fibrele miocardice sunt dotate cu automatism.

Fibrele specializate din nodul sinusal au curbe variate ale potenţialului de acţiune transmembranar.

Alterarea automatismului fiziologic prin schimbarea înclinaţiei pantei depolarizării lente diastolice şi / sau modificarea diferenţei dintre potenţialele de repaus şi de prag determină alterări ale frecvenţei nodulului sinusal.

Astfel, prin accentuarea pantei depolarizării lente diastolice, se produce tahicardie şi invers, prin aplatizarea pantei se produce brandicardie.

Creşterea diferenţei dintre potenţialele de repaus şi de prag prin scăderea primului sau creşterea celui de-al doilea, produce bradicardie iar apropierea celor două valori prin modificarea unuia sau ambilor parametri produce tahicardie.

Aceste mecanisme stau la originea modificărilor ritmului sinusal şi se produc mai ales sub acţiunea influenţelor simpatice şi parasimpatice.

Tahicardia sinusală

Tahicardia sinusală se caracterizează printr-o frecvenţă crescută a formării impulsurilor sinusale.

Caracteristici electrografice:

- undele P sunt identice ca formă ca undele P ale ritmului normal; pe măsură ce creşte frecvenţa undele P devin mai ample şi ascuţite (prin supraîncărcarea AD);
- intervalele P –P sunt egale;
- intervalul PR este normal când nu se asociază cu blocul atrioventricular sau sindrome de preexcitaţie; se scurtează când frecvenţa cardiacă creşte;
- intervalul Q –T se scurtează proporţional cu creşterea frecvenţei şi scurtarea revoluţiei cardiace;
- complexul QRS succede fiecărui P;
- segmentele PQ şi ST sunt subdenivelate, precedate de unda P şi urmate de unda T; realizează aspectul de „ancoră" (aspect datorat simpaticotoniei);
- unda T poate fi aplatizată, uneori chiar negativă; la frecvenţe cardiace mari unda T poate fuziona cu unda P a complexului următor, aspect care nu mai persistă şi cele două se separă prin bradicardizarea realizată prin stimulare vagală;
- modificările undei P şi ale fazei terminale (segment ST şi unda T) revin la normal după retrocedarea unui episod de tahicardie simusală



Fig. 2. Tahicardie sinusală

Cauze şi mecanisme

Tahicardia sinusală apare în :

I. stări fiziologice: efort fizic, emoţii, trecere de la clinostatism la ortostatism, stări fibrile, digestie, durere, hipoxemie, la persoane cu distonie neurovegetativă cu predominenţă simpatică.

II. stări patologice: insufienţă cardiacă congestiva, endocardită infecţioasă, miocardită, pericardită, şoc cardiogen, cord pulmonar acut sau cronic; de asemenea se întâlneşte în leziuni ale sistemului nervos vegetativ (disautononii) cum ar fi diabetul zaharat, amiloidaza, etc. Tot prin stimulare simpatica se produce tahicardia sinusală din: hipertiroidism, feocromocitom, insuficienţă cardiaca.

III. tahicardia sinusală se produce şi după administrarea unor droguri: efedrină, adrenalină, cofeină, miofilin, atropină, agenţi simpatominetici administraţi intranazal, hormoni tiroidieni, nitroglicerină; consumul exagerat de nicotină, cafea, ceai, alcool pot de asemenea induce o tahicardie sinusală.

Aplicaţii clinice

Tahicardia sinusală se caracterizează printr-o frecvenţă cardiacă care depăşeşte cu 30% valorile normale pentru vârstă.

Tahicardia sinusală este constituţională putând fi întâlnită la copilul sănătos, dar poate adesea însoţi un sindrom cardiac hiperkinetic (întâlnit la copii hipersimpaticotoni precum şi la unii pacienţi cu hipertiroidie.)

Tahicardia sinusală poate precipita o aritmie ventriculară în contextul unei stenoze mitrale sau a unei ischemii severe.

Diagnostic diferenţial se face cu:

- Tahicardia paroxistică atrială în care alura este mai rapidă, fixă, nu se modifică cu efortul sau poziţia

- Tahicardia paroxistică AV funcţională
- Flutterul atrial cu bloc atriventricular regulat 2/1; se pot identifica undele cu flutter în special în conducerile DII şi DIII; manevrele vagale crescând tonusul vagal induc accentuarea blocului AV şi undele de flutter sunt mai bine vizibile.
- Tahicardia paroxistică cu bloc (tahisistolică atrială) indusă frecvent de digitala are undele P frecvent suprapuse alternativ peste complexul QRS şi de aici confuzia cu tahicardia sinusală. Contextul clinic, semnele intoxicaţiei digitalice, prezenţa blocului AV (de obicei 2:1) şi mai ales utilizarea manevrelor vagale care vor duce la creşterea gradului de bloc încât undele P vor fi identificate mai bine, diferentiaza aceasta entitate.

Tablou clinic

Tahicardia sinusală se caracterizează clinic prin palpitaţii şi eventual prin pulsaţii puternice şi neplăcute la nivelul precordiului, gâtului, capului, urechilor.La bolnavii cu cardiopatii severe (exemplu stenoză mitrală) la frecvenţe mari pot apare semne de debit cardiac scăzut . La inspecţie se constată pulsaţii precordiale rapide care pot fi şi palpate. La ascultaţie se percep bătăi cardiace rapide, accentuarea zgomotului I (prin scăderea umplerii diastolice ventriculare) şi chiar un suflu sistolic de mică intensiatate, prezent în toate focarele de ascultaţie, şi determinat de creşterea vitezei de circulaţie a sângelui. Adesea pauzele sistolice şi diastolice pot deveni egale prin scurtarea diastolei comparativ cu sistola – se realizează ritmul embriocardic.

Tratament

Tahicardia sinusală nu necesita de obicei alt tratament decat cel al patologiei subiacente, daca aceasta exista.

BRADICARDIA SINUSALĂ

Este o suferinţă ce poate fi întâlnită în perioada copilăriei şi definită convenţional printr-o reducere a frecvenţei ritmului sinuzal sub 60 pulsaţii / minut la sugar.

Mecanism

Bradicardia sinusală este consecinţa scăderii automatismului sinusal prin efectul direct sau indirect al vagului asupra nodului sinusal; de asemenea este determinată şi de scăderea tonusului simpatic. Bradicardia sinusală are la bază următoarele mecanisme:

-scăderea pantei depolarizării diastolice spontane a celulelor din nodulul sinusal;

-îndepărtarea potenţialului de repaus de potenţialul prag (hiperpolarizarea membranei);

-îndepărtarea potenţialului prag şi potenţialul de repaus.

Cauze

Brahicardia sinusală – se întâlneşte rar la vârsta copilăriei. Când apare la nou – născut, semnifică de obicei anoxie sau asfixie neonatală.

Bradicardia sinusală poate apărea la copiii normali, mai ales la sportivi, la cei care desfăşoară muncă fizică grea, precum şi în timpul somnului, şi se datorează în special creşterii tonusului vagal.

De asemenea bradicardia sinusală poate avea un caracter familial (familii de vagotonici).

Bradicardia sinusală poate avea şi un caracter tranzitoriu prin creştera tonusului vagal în caz de vărsături, somn, manevra Valsalva sau în toate manevrele de stimulare a depresorilor cardiaci (compresie sino – cardiană).

În anumite situaţii patologice poate apărea bradicardia sinusală: hipertensiunea întracraniană de orice cauză (tumori, hemoragii), vărsăturile de orice cauză, stări care reduc metabolismul bazal (foame, hipotiroide), perioada de evoluţie sau covalescenţă a unor boli infecţioase (febră tifoidă), reumatism articular acut, hepatita virală, salmoneloze (febră + bradicardie), meningită.

Unele stări cum ar fi: tulburări electrolice, hipotermia, respiraţia de tip Cheyne – Stokes (în faza de apnee), depresia sunt cauze posibile de bradicardie sinusală.

Unele boli congenitale de cord (steroză aortică valvulară, coartaţia de aorta, transpoziţia de vase mari) precum şi miocardite, cardiomiopatii primitive sau secundare, boli ale nodului sinusal, se pot însoţi de bradicardie sinusală.

În sfârşit, unele medicamente: digitalice (în caz de supradozaj): beta – blocante adrenergice, chinidina, rezerprină, procainamida, lidocaină, potasiu etc, pot induce instalarea unei brahicardii sinusale; şi intoxicatia uremică se poate însoţi de brandicardie sinusală.

Criterii de diagnostic

- unda P are origine sinusală;
- intervalul PR constant.
- Configuraţia undei P constantă în fiecare derivaţie luată separat
- Ciclurile P-P(R-R) regulate sau cu variaţii minime
- Frecvenţa sinusală 45-59/min (uneori scade la 35/min, însă în acest caz este posibil să se asocieze un bloc sinoatrial 2/1).



Fig. 3. Bradicardia sinusală

Diagnostic diferenţial

- Blocul sinoatrial 2/1
- Oprirea sinusală cu ritm AV joncţional de evadare
- Extrasistolele atriale blocate
- Ritmul idioventricular şi fibrilaţia atrială sau flutterul atrial cu bloc AV cu grad înalt

Tratament

Tratamentul nu este indicat la pacienţii asimptomatici. La cei simptomatici se poate administra atropina 0,02 mg/kg/doza.

ARITMIA SINUSALĂ

Aritmia sinusală constituie o tulburare în formarea ritmică a stimulilor în nodulul sinusal caracterizată prin variaţii în timp ale automatismului cardiac, ceea ce va duce la alternanţe de cicluri cardiace lungi cu cicluri cardiace scurte, diferenţa dintre ele variind între 0,12 – 0,16 secunde.

Mecanism şi clasificare

Aritmia sinusală se produce prin mecanisme diferite. În funcţie de aceste mecanisme aritmia sinusală se clasifică în următoarele forme:

-aritmia sinusală respiratorie;
-aritmia sinusală nerespiratorie;
-aritmia sinusală ventriculofazică.

Aritmia sinusală respiratorie

Este mai frecvent întâlnită la copii, tineri precum şi la persoane cu importante tulburări vegetative.

Mecanismul aritmiei sinusale este reprezentat de variaţiile tonusului vagal în timpul ciclului respirator în sensul că în timpul inspirului se produce o creştere a tonusului vagal, iar în timpul expirului se produce o scădere a tonusului vagal.

Creşterea tonusului vagal duce la hiperpolarizarea membranei celulelor sinusale şi descreşterea pantei depolarizării diastolice spontane, deci la scăderea automatismului sinusal. Scădera tonusului vagal actioneaza invers.

Rolul variaţiilor tonusului vagal în producerea aritmiei sinusale respiratorii este dovedit de dispariţia aritmiei în apnee, la efort fizic, după administrare de atropină sau nitrit de amil.

Din punct de vedere clinic aritmia sinusală respiratorie se caracterizează printr-o accelerare progresivă a bătăilor cardiace în timpul inspirului şi rărirea lor în timpul expirului; de notat că modificările ritmului cardiac sunt progresive şi nu bruşte.

Din punct de vedere clinic aritmia sinusală respiratorie trebuie diferenţiată de: fibrilaţia atrială (în care aspectul persistă şi în apnee şi nu respectă nici o sistematizare), extrasistolele (care întrerup brusc ritmul de bază regulat şi persistă în apunee), blocul sinoatrial intemitent (în care variaţiile de frecvenţă sunt independente de fazele respiratorii).

<u>Criterii ECG:</u>

- Unde P identice cu formă şi sens normale;
- Intervalele P – P sunt inegale cu variaţii de minim 0,12 secunde; în cursul ciclurilor P – P scurte unda P este ceva mai amplă şi cu un interval PR mai lung, în timp ce în cursul ciclurilor P – P mai lungi unda P este de amplitudine mai mică şi cu un interval P – R mai scurt.
- Complexul QRS normal succede fiecărei unde P;
- Faza terminală ST – T nu suferă variaţii secundare induse de aritmie
- Variaţiile intervalelor P-P se fac progresiv de la o bătaie la alta în cursul fazelor de inspiraţie-expitaţie

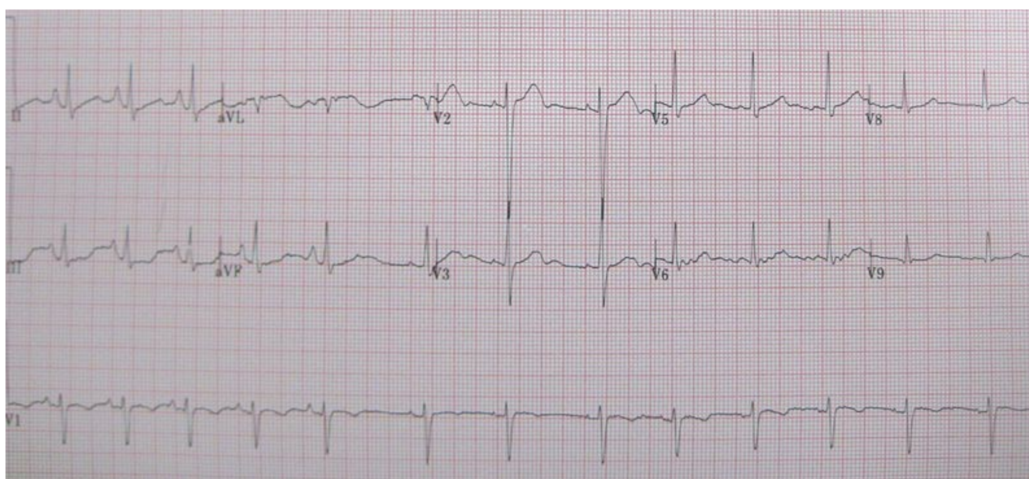


Fig. 4. Aritmie sinusală respiratorie

Aritmia sinusală nerespiratorie

Se întâlneşte la unele cardiopatii organice (cardiopatie hipertensivă, miocardită, boala nodului sinusal, cardiopatie ischemică, fibrilaţie atrială imediat după conversie) precum şi în alte stări: intoxicaţie digitalică, hipertensiune intracraniană, în perioada de convalescenţă după boli acute.

Este similară aritmiei respiratorii cu singura diferenţă că variaţiile clinice ale intervalului P –P (şi R - R) nu sunt corelate cu ciclul respirator.

<u>Criterii ECG</u>

Traseul ECG prezintă toate caractrele ritmului sinusal în ceea ce priveşte forma şi orientarea undelor P;

-Intervalele P – P suferă modificări de la o bătălie la alta fără nici o relaţie cu ciclul respirator;

-Intervalele P – P variază între 0,12” şi 0,16”.

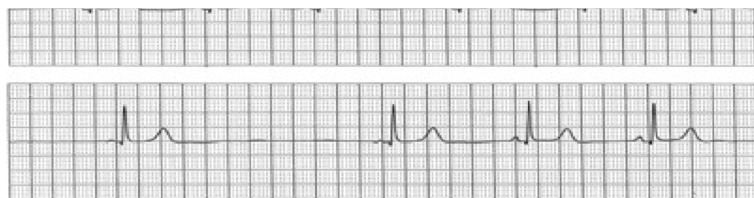


Fig. 5. Aritmie sinusală nonrespiratorie

Diagnostic diferenţial

Trebuie făcut cu extrasistolele atriale, cu blocul sinoatrial intermitent, fibrilaţia atrială, ritmul vagabond, parasitolia atrială

Aritmia sinusală ventriculofazică

Se întâlneşte în blocul atrio – ventricular gradul II (mai rar) precum şi în blocuri atrioventriculare complete, extrasistolele ventriculare cu pauză compensatorie, parasistolia ventriculară.

Criterii ECG:

- activitatea electrică atrială şi ventriculară sunt independente;
- intervalele P – P ce cuprind un complex ventricular sunt mai scurte cu câteva sutimi de secundă decât intervalul P – P mediu al ritmului de bază ce nu cuprind acest complex;

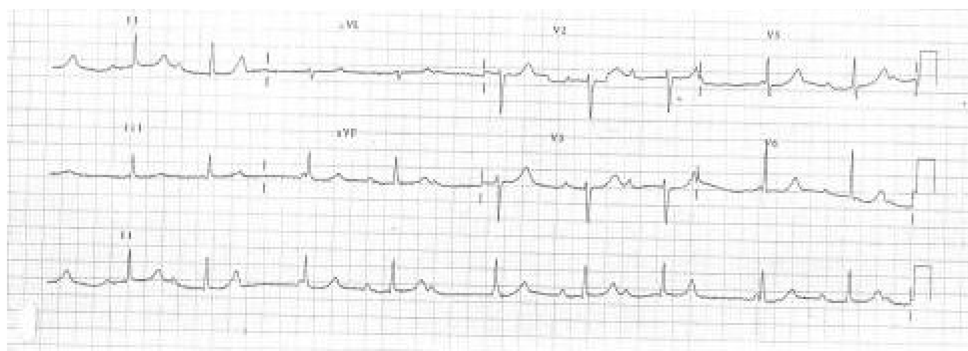


Fig. 6. Aritmie sinusală ventriculofazica

Mecanismul acestei aritmii este explicat prin:

- reflex Bainbridge (care induce o inhibiţie vagală) consecutiv unei creşteri a presiunii intraatriale ce duce la descărcarea mai rapidă a nodului sinusal.
- îmbunătăţirea fluxului coronarian în nodul sinusal în timpul sistolei ventriculare;
- tracţionarea atriilor prin contracţia ventriculară ce va duce la descărcarea mai rapidă a nodului sinusal;
- diagnostic diferenţial este important pentru a evita confuzia cu alte disritmii: extrasistolele atriale bigeminate sau blocate (în aritmia ventriculară fazică undele P survenite precoce sunt identice cu undele P ce preced complexele QRS).

Aritmia sinusală postextrasistolică

Mecanism: după o extrasistolă atrială care pătrunde în nodulul sinusal pe care îl descarcă, urmează pauza postextrasistolică (mai lungă decât suma dintre timpul necesar impulsului ectopic de a atinge şi descărca pacemakerul sinusal şi intervalul automatic al acestuia), următoarea producere a unui stimul sinusal este mai tardivă (automatism deprimat).

Aceasta aritmie poate fi consecinţa unui bloc sinoatrial (acest bloc va fi suspicionat când pauza postextrasistolică este excesiv de lungă).

Extrasistolele sinusale

Sunt contacţii precoce ale inimii de origine sinusală dar într-un alt grup de celule care constituie pacemakerul cardiac dominant.

Mecanismul de producere a extrasitolelor sinusale este identic cu cel al extrasistolelor atriale adică :

a) prin depolarizarea prematură a unui grup de celule « P » din nodul sinusal, sau

b) prin mecanism de reintrare a excitaţie în nodul sinusal .

Etiologia şi tabloul clinic al extrasistolelor atriale sunt identice cu cele ale extrasistolelor ventriculare.

Criterii de diagnostic electrocardiografic

- au caracteristicile extrasitolelor atriale, adică apariţia prematură a undei P este urmată de un complex QRS normal şi de o pauză extrasistolică,

- configuraţia undei P premature este identică cu a undelor ciclului de bază (element esenţial pentru diagnostic),

- pauza postextrasistolică diferă de intervalul P-P al ritmului de bază,

- extrasistolele sunt deseori sistematizate sub forma bigeminismului.

Diagnostic diferenţial

Este unori dificil de făcut. Trebuie deosebit de următoarele aritmii :

- Aritmia sinusală respiratorie- de care se deosebeşte prin persistenţa disritmiei în apree iar scurtarea ciclului sinusal este bruscă şi nu progresivă.

- Extrasistolele atriale în care pauza postextrasistolică este mai lungă iar morfologia undei P extrasistolice diferă faţă de cea a undei P sinusale.

- Blocul sino-atrial tip Wenckebach ¾ unde pauza urmând bătăii aparent precoce este aproximativ egală cu dublul intervalului P-P cel mai scurt de pe traseu spre deosebire de extrasistolele sinusale bigeminate în care pauza este de regulă mai scurtă decât dublul acestui interval.

Tablou clinic

Simptomele includ palpitatii, ameteli, astenie, anxietate.

Tratament

De obicei pacienţii nu necesita tratament.

PACEMAKERUL MIGRATOR
(“WANDERING PACEMAKER”)

Este o tulburare de ritm, consecinţă a deplasării locului de formare a stimulului în interiorul nodulului sinusal (acesta are un automatism mai accelerat al celulelor « P » din zona cefalică a nodului sinusal şi un automatism mai redus al celulelor « P » din zona caudală ale acestuia). Pe electrocardiogramă, vectorul mediu P devine mai vertical în plan frontal atunci când frecvenţa sinusală creşte (undele P sunt mai ample în DII, DIII, şi aVF) şi vectorul mediu P devine mai orizontal când frecvenţa sinusală scade (undele P sunt de amplitudine mai redusă în DII, DIII şi aVF) .

Cauze : variaţii ale tonusului vagal sau diverse droguri.

Criterii de diagnostic :

- unde P de amptitudine diferită ;

- intervalle P-Psunt uşor inegale ;

- intervalele P-Q nu sunt identice la diversele cicluri cardiace, variaţiile înscriindu-se în limitele normalului ;

- faza terminală (ST şi T) sunt normale.

- Absenţa undelor P de origine sinusală;

- Pauza nu reprezintă un multiplu al ciclului P de bază;
- Apariţia de evadări sau ritmuri de evadare atrioventriculare joncţionale sau idioventriculare

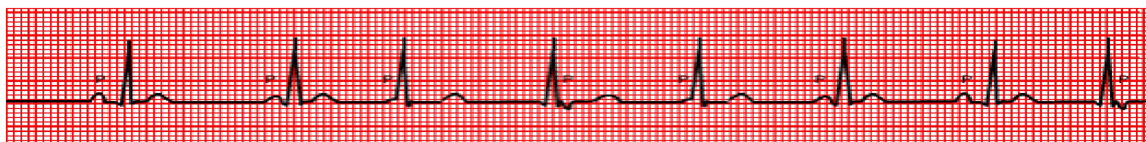


Fig. 7. Wandering pacemaker

<u>Tablou clinic</u>
De obicei pacienţii sunt asimptomatici, insa auscultatia cordului evidentiaza artimia.
<u>Tratament</u>
De obicei pacienţii nu necesita tratament.

OPRIREA SINUSALĂ

Oprirea sinusală este definită ca o încetare temporară sau permanentă a formării excitaţiei în nodulul sinusal ca urmare a disfuncţiei celulelor « P » (celule pacemaker).

Oprirea sinusală se caracterizează electrocardiografic prin următoarele elemente :
- absenţa undelor P întoate derivaţiile ;
- apariţia unor bătăi de scăpare joncţionale sau idioventriculare ;
- durata pauzei în activitatea electrică atrială nu reprezintă un multiplu al ciclului P-P de bază.

Oprirea sinusală poate apărea în următoarele situaţii :
- la persoanele cu tonus vagal crescut ;
- masajul sinusului carotidian la persoanele cu hipersensibilitate sinocarotidiană
- la persoanele digitalizate sau ce au primit tratament cu chinidină ;
- cardiomiopatii ;
- în cazul administrării drogurilor parasimpaticomimetrice.

Tablou clinic : bolnavul prezintă ameţeală sau sincopă.

Diagnosticul diferenţial se face cu :
- Aritmia sinusală ; alungirea intervalului P-P este gradată;
- Extrasistole atriale blocate ;
- Blocul sinoatrial ;
- Conducerea sinoventriculară.

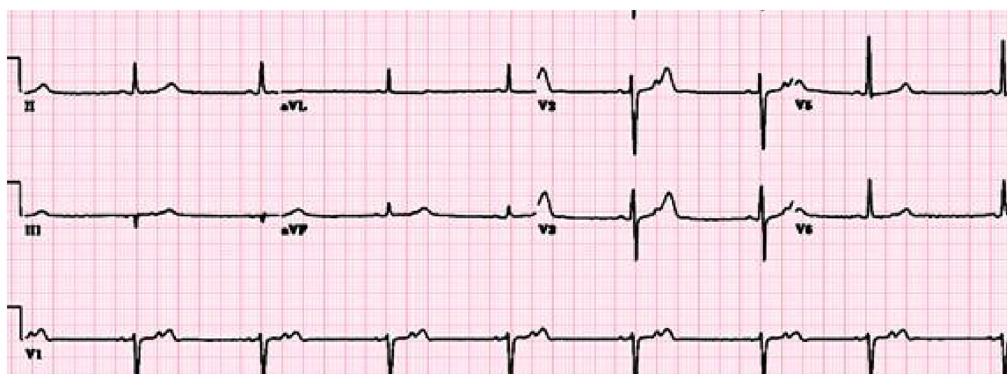


Fig. 8. Oprire sinusală

EXTRASISTOLELE ATRIALE

Sunt activări electrice atriale premature care survin la nivelul atriilor dar în afara nodulului sinusal sau a joncţiunii atrioventriculare. De obicei activarea electrică atrială este urmată de o activare ventriculară normală şi de contracţie ventriculară.

Mecanismul de producere

Extrasistolele atriale pot fi generate:

- prin creşterea automatismului unui focar ectopic din masa atrială, în afara nodulului sinusal şi a joncţiunii atrioventriculare
- prin fenomenul de reintrare a excitaţiei

Etiologia

Extrasistolele atriale se pot observa la orice vârstă (apar chiar şi în cursul vieţii intrauterine).

Frecvent extrasistolele atriale sunt:

- funcţionale - fiind determinate de stressuri emoţionale, oboseală fizică şi psihică, consum de substanţe excitante (coca-cola, ciocolată, cafea etc). Excitaţia simpatică poate declanşa extrasistole prin producerea creşterii automastimului unui focar ectopic; excitaţia parasimpatică poate declanşa extrasistole prin mecanism de reintrare.
- Unele tulbrări hidroelectrolitice şi în special hipopotasemia şi hipomagnezemia pot fi cauze ale extrasistolelor atriale.
- Dacă extrasistolele atriale sunt determinate de insuficienţa cardiacă congestivă, ele pot dispare după digitalizare. Dar şi supradozajul digitalic poate declanşa extrasistole atriale prin efect toxic.

Tablou clinic

Extrasistolele atriale au o pauză extrasistolică mai scurtă decât în cazul celor ventriculare şi vor fi mai puţin sesizate de bolnav iar atunci când sunt percepute bolnavul are o senzaţie de neregularitate a ritmului cardiac, cu bătăi rapide şi puternice resimţite atât precordial cât şi la nivelul vaselor de la baza gâtului.

La examenul clinic se constată la palpare o pulsaţie prematură urmată de o pauză ceva mai lungă decât aceea dintre două pulsaţii ale ritmului de bază. La inspecţia jugularelor se poate constata o pulsaţie puternică rezultată dintr-o extrasistolă ce survine precoce când tricuspida este încă inchisa.

La ascultatie se constată o bătaie cardiacă precoce urmată de o pauză lungă, după care se reia ritmul de bază. Zgomotul I al bătăii cardiace premature este accentuat iar cel al bătăii post extrasistolice este diminuat.

Zgomotul I poate fi auzit singur când extrasistola atrială este precoce şi contractia atrială nu reuşeşte să deschidă valvulele aortice şi pulmonare.

Criterii de diagnostic electrocardiografic

1. prezenţa unei unde auriculare P’ ce survine precoce (extrasistolică) cu morfologie variabilă după sediul focarului ectopic:

- când focarul ectopic este situat în apropierea nodulului sinusal unda P’ este asemănătoare cu unda P de origine sinusală;
- când focarul ectopic este situat în vecinătatea zonei atrioventriculare joncţionale, axa electrică medie a undei P’ va fi orientată superior iar unda P extrasistolică va fi negativă în derivaţiile DII,DIII şi aVF (exitrasistole atriale “joase” sau “inferioare”);
- când focarul ectopic este situat în zona medie atrială unda P’ este cu amplitudine diminuată;
- când focarul ectopic este situat atrial drept unda P’ este pozitivă în derivaţiile membrelor dar negativa de la V1 la V4 deoarece axa electrică medie a undei P’ este orientată la stânga, inferior şi posterior;
- când focarul ectopic este situat atrial stâng unda P’ este negativă în DI şi V6 iar în V1 prezintă aspect în “cupolă şi vârf”, având o componentă iniţială rotunjită şi de mică amplitudine şi o componentă terminală ascuţită; vectorul electric mediu P’ al acestor extrasistole atriale stângi este orientat la dreapta şi anterior;
- când originea este în multiple focare extrasistolele atriale au morfologii diferite ale undelor P’.

2. extrasistolele atriale, respectiv undele P' survin la un anumit interval după P-ul sinusal, numit interval preextrasistolic (acest interval se socoteşte de la începutul undei P a bătăii sinusale premergătoare şi până la începutul undei P' a extrasistolei atriale).

3. intervalul P'R al extrasistolelor atriale este similar cu al bătăilor sinusale atunci când apar tardiv în diastolă, însă când o extrasistolă atrială apre foarte precoce poate să nu mai fie condusă la ventriculi şi unda P' este cunoscută sub denumirea de extrasistolă atrială blocată.

4. complexul QRS este de obicei normal. Uneori impulsul extrasistolic va găsi joncţiunea în perioada refractară efectivă şi nu va fi transmis ventriculilor; vor lua naştere extrasistolele blocate (unda P' precoce, neurmată de complex QRS). Alteori impulsul extrasistolic găseşte doar unul din cele două ramuri ale fasciculului His în perioada refractară şi o parte din miocardul ventricular va fi activată cu întârziere rezultând un complex QRS deformat şi lărgit (conducere intraventriculară aberantă) acest tip de conducere se manifestă sub aspectul de bloc de ramură dreaptă datorită faptului că ramul drept are o perioadă refractară mai lungă.

5. unda T poate fi modificată datorită faptului că P' este suprapusă peste unda T precedentă.

După intervalul de cuplare (raportul de timp între extrasistolă şi bătaia normală precedentă) este constant sau variază cu maximum 0,08 sec, extrasistolele sunt socotite a avea un cuplaj fix; dacă intervalul de cuplare este mai mare de 0,08 sec extrasistolele sunt considerat a avea cuplaj variabil.

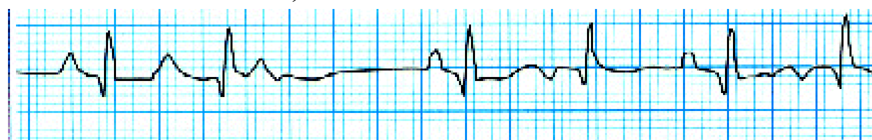


Fig. 9. Extrasistole atriale

Diagnosticul diferenţial ECG al extrasistolelor atriale

Trebuie făcut cu o serie de entităţi disritmice:

1.- extrasistolele ventriculare ce trebuie diferenţiate de extrasistolele atriale cu QRS larg (cu aberantă ventriculară) în care complexul ventricular este precedat de P' cu peste 0,12 sec, aspect ce lipseşte în primele.

2.- extrasistolele joncţionale au unda P' ce precede complexul QRS la o distanţă sub 0,12 sec, suprapusă pe complex sau îi succed acestuia.

3.- extrasistolele nodale cu P' cu caracter nodal (P negativ în D2-3 şi aVF) şi situarea lor imediat înaintea complexului QRS (P'-Q sub 0,12”), fie după QRS (la un interval de până la 0,11”) sau suprapus pe QRS.

4.- blocul A-V 2:1 cu aritmie ventriculofazică în care intervalele P-P care conţin QRS sunt mai scurte ca cele fără QRS astfel că unda P de după QRST pare mai precoce, ca într-o extrasistolă atrială blocată.

5.- tahicardia atrială multifocală. În cazul extrasistolelor atriale se poate evidenţia ritmul sinusal, dominant pe când în tahicardia atrială multifocală un astfel de ritm nu se constată.

6.- Wadering pacemakerul. În extrasistolele atriale modificările undelor sunt bruşte şi intermitente pe când în wadering pacemaker intervalele P-P sunt progresive şi ciclice.

7.- extrasistolele sinusale au aspect similar cu al extrasistolelor atriale cu unda P' identică, însă sunt mai precoce.

8.- Aritmia sinusală respiratorie sau nerespiratorie.

Tipuri de extrasistole atriale

Extrasistolele atriale pot avea originea într-un singur centru ectopic (extrasistole monotope sau monofocale având unda P' cu aceeaşi morfologie) sau pot avea originea în mai mulţi centri ectopici (extrasistole atriale multifocale polimorfe sau polifocale) care anunţă frecvent instalarea fibrilaţiei atriale.

Extrasistolele atriale pot apare izolate, în salve (după câte o bătaie normală apare o succesiune de câteva extrasistole sistematizate (bigeminism = o extrasistolă după fiecare bătaie normală, trigeminism= o extrasistolă după fiecare două bătăi normale sau două extrasistole după fiecare bătaie normală, quadrigeminism etc).

Tablou clinic este similar celui descris anterior.

Tratament- de obicei pacienţii nu necesita tratament.

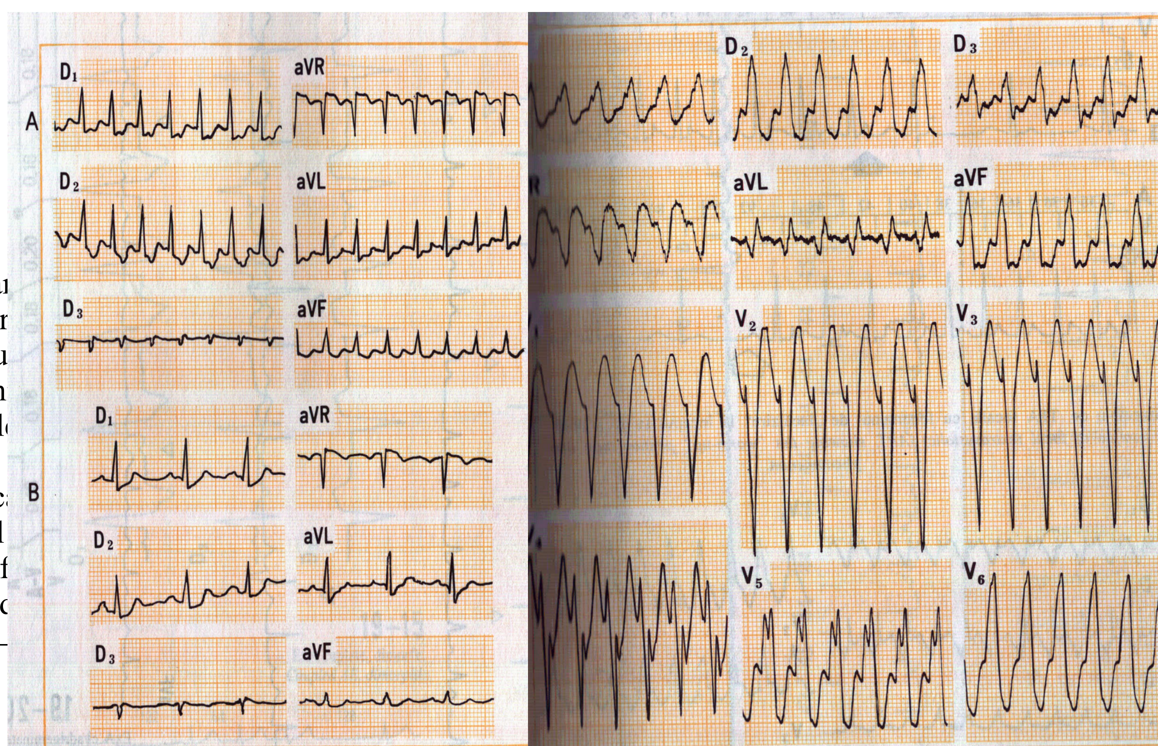
TAHICARDIA PAROXISTICĂ SUPRAVENTRICULARĂ

Cuprinde aritmii cardiace caracterizate printr-o succesiune de impulsuri rapide determinate de stimuli patologici apăruţi în atrii sau la nivelul joncţiunii, de regulă au debut şi sfârşit brusc, iar durata este variabilă.

<u>Mecanism de producere</u>

TPSV pot fi generate prin două mecanisme: ectopia sau fenomenul de reintrare a excitaţiei.

Creşterea automatismului unui focar ectopic poate fi evidenţiat pe electrocardiograma şi poate incriminat în producerea TPSV.



tele de
reintrar ... enţe de
repolar ... nivelul
nodulu ... beta de
transm ... (unde
celulel

ea de a
doua c ... intră în
ţesutul ... buie să
fie suf ... ale din
perioac

Când acest circuit de reintrare se perpetuează la frecvenţe înalte se realizează TPSV.

Când reintrarea este joncţională poartă numele de reciprocare iar aritmia se numeşte tahicardie paroxistică prin reciprocare.

Oricare ar fi mecanismul ce generează TPSV, această tulburare de ritm constă dintr-o succesiune rapidă şi regulată de extrasistole supraventriculare.

Etiologie

Peste 50% din cazuri sunt idopatice.

În aproximativ 20% din cazuri se datorează unor afecţiuni asociate precum infecţia, medicamentele etc.

În aproximativ 20% din cazuri TPSV se asociază cu o malformaţie congenitală de cord sau cu o cardiomiopatie. Cam 10% din cazuri prezintă sindrom de preexcitaţie ventriculară (tip Wolff-Parkinson-White).

Tablou clinic

Copii mai mari percep bătăi rapide ale cordului şi chiar debutul sau sfârşitul crizei; de asemenea unii bolnavi pot avea la sfârşitul accesului o "criză poliurică" constând din micţiuni imperioase, repetate, abundente. Pot de asemenea apărea şi greţuri, vărsături, scaune diareice.

Bolnavul percepe bătăi cardiace rapide ce duc la anxietate şi teamă, aceste bătăi cardiace sunt percepute şi la nivelul vaselor gâtului, capului şi urechilor.

La sfârşitul accesului paroxistic bolnavii percep uneori bătăi cardiace postextrasistolice ce corespund sfârşitului crizei.

Uneori în timpul accesului sau la terminarea acestuia poate apare o sincopă.

Când frecvenţa este foarte mare iar cordul nu este performant, scurtarea diastolei determină stază pulmonară cu manifestări clinice de insuficienţă ventriculară stângă până la edem pulmonar acut.

Aceste ultime stări – sincopa, insuficienţa ventriculară stângă şi fibrilaţia ventriculară pot duce la moarte subită.

Examenul clinic

Pulsul este rapid, regulat; când pulsul este alternant, contractilitatea miocardică este compromisă iar când pulsul este depresibil şi redus ca amplitudine, debitul cardiac este scăzut. La auscultaţie: ritm frecvent şi regulat neinfluenţat de schimbarea poziţiei corpului, efort sau manevre vagale, TA sistolică scade (datorită reducerii debitului cardiac sistolic) iar TA diastolică poate creşte uşor.

La nou născut boala poate debuta cu semne şi simptome sugestive pentru scăderea debitului cardiac dacă tahicardia nu a fost identificată: tahipnee, perfuzie scăzută, oligurie şi hipotensiune.

Majoritatea copiilor care au prezentat un atac de TPSV pot prezenta recurenţe ce sunt imprevizibile. De aceea nou-născuţii cu TPSV trebuie să primească terapie de întreţinere în primul an de viaţă iar apoi se recomandă urmărirea evoluţiei acestora după întreruperea medicaţiei.

La copii care prezintă recurenţe sau care necesită medicaţie multiplă nu este indicată întreruperea medicamentelor după primul an de viaţă.

Forme de TPSV:

1. tahicardia atrială cu bloc prezintă:

- ritm atrial ectopic înalt
- conducerea 1/1 este depăşită şi apare bloc atrioventricular

2. tahicardia supraventriculară repetitivă: salve de 6 – 8 – 10 bătăi atriale ectopice (se întâlneşte la tineri cu cord indemn)

3. tahicardia paroxistică sinoatrială: doar debutul şi sfârşitul brusc al crizei evidenţiat pe ECG o poate sugera.

Criterii de diagnostic ECG

- frecvenţa atrială este de 160-200/min, ritm regulat

- unda P’ este pozitivă sau negativă în TPSA şi întotdeauna negativă în TPJ în derivaţiile DII, DIII şi aVF. Pentru a depista undele P’ se va urmări derivaţiile DII şi V1

- complexul QRS este nemodificat şi este precedat, suprapus cu unda P’ sau unda P’ succede complexul QRS. Complexul QRS este lărgit, deformat în anumite situaţii cum ar fi: blocul de ramură stângă sau dreaptă preexistent, sindrom de preexcitaţie

- segmentul ST este subdenivelat iar undele T sunt subdenivelate sau chiar negative, aceste aspecte pot persista constituind “sindromul posttahicardic”.

Diagnostic diferenţial ECG

- tahicardia sinusală
- fibrilaţia atrială paroxistică
- flutterul atrial
- tahicardia ventriculară

Tratament

Manevrele vagale la pacienţii fara hipotensiune, mai ales compresia sinusului carotidian, pot intrerupe aritmia în 80% din cazuri. în cazurile cu hipotensiune, creşterea presiunii prin administrarea intravenoasă prudenta de fenilefrina, cu cresteri progresive de 0,1 mg, poate opri singura aritmia sau în asociere cu compresia sinusului carotidian. Daca aceste manevre sunt ineficiente, medicamentele de electie sunt: verapamil sau adenozina. Se prefera utilizarea adenozinei care are un timp de injumatatire foarte scurt, scazand posibilitatea aparitiei efectelor secundare. Beta-blocantele pot fi utilizate pentru rarirea sau oprirea tahicardiei, dar ele reprezintă o a doua alegere terapeutica. Glicozizii digitalici isi instaleaza efectul mai lent şi de aceea nu sunt indicati în terapie de urgenta. în cazul în care acest tratament este fara succes sau cand tahicardia are caracter recurent, se recomanda stimularea prin pacemaker temporar, atrial sau ventricular, inserat pe cale endovenoasă. Totusi, cardioversia electrica trebuie avuta în vedere în cazurile în care tahicardia provoaca ischemie severa si/sau hipotensiune. Reintrarea AV nodala poate fi prevenita de obicei prin administrarea medicamentelor ce actioneaza primar pe calea lenta anterograda (cum ar fi digitala, beta-blocanţii sau blocanţii canalelor de calciu), sau pe calea rapida (clasa IA sau IC). Medicamentele capabile sa previna recurentele impiedica inducerea aritmiei prin stimulare programata. Aceasta tehnica utilizeaza un cateter pacemaker temporar, conectat la un stimulator fiziologic cu alura variabila şi care poate realiza stimulare cu unul sau mai multi stimuli prematuri, precis programati în timp. Pacienţii simptomatici care necesita tratament cronic pot beneficia de modificarea funcţiei nodului AV cu ajutorul unui cateter de radiofrecventa. Pe baza acestei metode se pot intrerupe peste 90% din reintrarile AV nodale, metoda dovedindu-se sigura cu toate ca exista un risc de 1-5% de producere a unui bloc AV, care necesita imtarea unui pacemaker permanent.

FLUTTERUL ATRIAL

Definiţie :

Tulburare a ritmului cardiac caracterizată printr-o activare electrică atrială cu frecvenţă foarte mare, regulată şi fixă care este urmată de o contracţie atrială; activarea ventriculară este numai parţială, cel mai adesea 2:1 datorită blocării unor impulsuri la nivelul joncţiunii.

Mecanism de producere

Au fost propuse două teorii: teoria mişcării circulare şi teoria formării ectopice a excitaţiei.

Conform teoriei mişcării circulare există un front de activare continuă într-un inel muscular în atrii în jurul orificiilor venelor cave.

Un impuls apărut în acest inel găseşte într-unul din sensuri un bloc şi se propagă numai în celălalt sens.

Când impulsul ajunge din nou în punctul de pornire, găseşte miocardul în stare receptivă şi se transmite mai departe prin inel. Se reia astfel circuitul. Întregul ciclu durează 0,20” şi deci impulsul circulă prin inel cu o frecvenţă de 300/minut.

De la inel impulsul se propagă în restul miocardului atrial şi apoi în cel ventricular.

Conform teorii formării ectopice a excitaţiei, flutterul atrial constă dintr-o succesiune rapidă şi regulată de extrasistole emise dintr-un focar atrial unic (focarul poate fi situat în porţiunea inferioară a atriilor realizând o activare de tip retrograd şi mai rar poate fi situat sus, vectorul activării atriale fiind similar cu cel al activării normale).

Etiologie

Se întâlneşte rar în perioada de sugar când se asociază cu un cord cu structură normală.

Flutterul atrial se observă mai adesea în cardiopatii cum ar fi: cardiomiopatii, cardiopatii congenitale (mai ales defect septal atrial), boli mitrale (mai ales stenoză mitrală), pericardite, miocadite, boala nodulului sinusal, boli pulmonare,

cardiopatii hipertensive, premerge fibralaţiei atriale în insuficienţa cardiacă, hipertiroidism, în cazul excitării peritoneului şi pleurei, precum şi ca o complicaţie în sindromul WPW.

După chirurgia cardiacă poate apare cauzată de o pericardită difuză sau de inflamaţia atrială asociată manevrelor chirurgicale.

Tablou clinic

Flutterul atrial poate evolua asimptomatic sau pacientul poate prezenta o simptomatologie comună altor tahicardii supraventriculare: agitaţie, paloare, palpitaţii.

La examenul clinic se constată: puls regulat, tahicardic.

Când alura cardiacă este înaltă iar accesul durează cel puţin 12-24 ore apare insuficienţa cardiacă, cu hepatomegalie, jugulare turgescente şi pulsatile, reflux hepatojugular, cianoză, oligurie, edeme).

La copilul mare şi adolescent în flutterul atrial apar semne ale scăderii irigării cu sânge a diferitelor organe: creier (anxietate, ameţeli, lipotimii, sincopa), miocard (senzaţie dureroasă precordială), mezenter şi anse intestinale (greţuri vărsături, distensie abdominală), rinichi (oligurie).

Un aspect clinic particular esrte reprezentat de flutterul atrial cu transmitere ventriculară 1:1 (ca în sindromul de preexcitaţie ventriculară), când frecvenţa ventriculară este foarte mare şi se instalează tabloul clinic al şocului cardiogen asociat cu insuficienţa cardiacă stângă acută, care duce rapid la deces.

Criterii de diagnostic ECG

- activitatea atrială se prezintă sub forma de unde F de flutter cu aspect de "dinţi de fierăstrău" în unele cazuri
- frecvenţa atrială (a undelor F) este în jur de 250 – 300/minut
- ritmul atrial (al undelor F) este regulat (uneori se pot observa mici neregularităţi)
- transmiterea impulsurilor la ventriculi este de obicei parţială (2:1), regulata
- complexul QRS este de obicei descendent, îngust.



Fig. 11. Flutter atrial

Diagnostic diferenţial

- tahicardia sinusală cu frecvenţa 140-150/min
- tahicardia paroxistică atrială
- tahicardiile joncţionale

- tahicardia paroxistică atrială cu bloc AV 2:1
- tahicardiile paroxistică ventriculare.

Tratament

Terapia flutter-ului atrial poate fi impartita în controlul de urgenta şi cel pe termen lung. Reinstaurarea ritmului sinusal şi reglarea ritmului cardiac amelioreaza hemodinamica cardiaca şi toleranţa la exercitii.

Terapia de urgenta în flutter.

Beta-blocanţii şi blocanţii canalelor de calciu sunt agentii de prima linie pentru controlul frecventei în flutter-ul atrial. Acestea pot fi administrate intravenos sau oral. Sunt eficiente în repaus şi activitate fizica.

Digoxina poate fi folosita în formele acute dar are un efect minor în controlul frecventei ventriculare. Este indicata la pacienţii cu insuficienta cardiaca şi funcţie ventriculară stinga redusa.

Amiodarona este un antiaritmic util pentru pacienţii care sunt intoleranti sau nu raspund la alti agenti.

Terapia de urgenta cuprinde:

- evaluarea cailor respiratorii şi administrarea oxigenului, pulsoximetria
- administrarea de lichide intravenoase
- efectuarea de urgenta a electrocardiografiei şi radiografiei toracice
- daca pacientul este instabil hemodinamic se efectueaza cardioversia electrica
- daca flutter-ul atrial persista este necesara administrarea unui anticoagulant.

Metode de cardioversie. Cardioversia poate fi obţinuta electric sau farmacologic. Conversia electrica este mai eficienta decat cea farmacologica, desi necesita sedare/anestezie.

Conversia electrica implica eliberarea unui soc electric sincronizat cu activitatea intrinseca cardiaca pentru a asigura ca stimularea electrica nu apare în timpul fazei de vulnerabilitate a ciclului cardiac. Rata de succes a cardioversiei electrice este de 75-93% cu eficacitatea corelata direct cu nivelul de energie folosit (360> 200>100 J) şi corelata negativ cu durata fibrilaţiei şi dimensiunile ventriculului stâng.

Cardioversia pacienţilor cu stimulator implantat şi dispozitive de defibrilare este sigura daca se iau masurile adecvate. Riscurile cardioversiei electrice includ evenimentele embolice şi aritmiile cardiace. Supradenivelarea tranzitorie a ST poate fi prezenta dupa cardioversie, precum şi creşterea enzimelor cardiace.

Rata de recadere dupa o cardioversie de succes initiala este de 25-50% la o luna şi 70-90% la un an. Cardioversia de succes la flutter-ul atrial de peste 48 de ore necesita 6-12 săptămâni de terapie anticoagulanta. Complicatiile includ embolismul, edemul pulmonar, hipotensiunea, disfuncţia miocardica şi arsurile pielii care pot fi evitate prin folosirea unei creme cu steroizi.

Cradioversia farmacologica este mai eficienta daca este initata în primele 7 zile de la instalarea flutter-ului. Este indicata daca electroconversia esueaza sau ca terapie precardioversie. Se folosesc amiodarona, felcainida, propafenona sau sotalol pentru a creste rata de succes a electrocardioconversiei.

Terapia de lunga durata a flutter-ului atrial.

Controlul frecventei. Agentii farmacologici actioneaza prin întârzierea conducerii atrioventriculare. în aceasta categorie intra beta-blocanţii (esmolol, metoprolol, propranolol), blocanţii canalelor de calciu şi digoxina.

Controlul ritmului. Mentinerea ritmului sinusal necesita tratarea factorilor de risc cardiovasculari şi a afecţiunilor de baza care pot declansa flutter-ul. Se folosesc antiaritmicele de clasa Ic (flecainida, propafenona) şi de clasa III (amiodarona, sotalol) .

In absenta bolilor cardiace asociate se folosesc ca prima linie de tratament sotalol, flecainida sau propafenona, iar amiodarona este rezervata pentru pacienţii la care aceste medicamente nu dau raspuns.

Efectele secundare importante ale antiaritmicelor cuprind:

-clasa antiaritmica Ic creste riscul de deces la pacienţii cu boala arterială coronariana

-sotalol este asociat cu prelungirea QT şi torsada varfurilor

Terapia anticoagulanta. Flutter-ul atrial este asociat cu riscul de accident vascular cerebral prin tromboembolism şi de embolism periferic. Anticoagularea cu heparina, warfarina, antiplachetare-aspirina sau clopidrogel reduc riscul. Terapia anticoagulanta este asociata cu riscuri mai severe fata de cea antiplachetara.

Contraindicaţiile terapiei anticoagulante cuprind:

-istoric de hemoragie, boala renala sau hepatica

-neoplasme,

-funcţie plachetara alterata, hipertensiune, anemie

Terapia chirurgicala.

Compartimentalizarea atriala sau procedura MAZE. Atriile sunt transrezecate şi apoi suturate pentru a reduce masa critica şi vindecarea potentiala a flutter-ului. Procedura dureaza multe ore iar rezultatele sunt de 50-60%, cu tahicardii atriale stângi reintrante restante şi flutter atrial stâng care necesita ablatie.

Ablatia prin cateterizare este utila la persoanele la care flutter-ul este determinat de focare ectopice din venele pulmonare. Acestea sunt izolate electric cu ablatia atriala stânga. Se foloseste rezonanta magnetica sau tomografia computerizata pentru a crea o harta 3D anatomica a atriului stâng. Complicatiile cuprind stenoza venelor pulmonare, perforatia acestora, tromboembolismul şi tamponada. Au o rata de incidenta de 5%. Rata de vindecare este de 80%.

Ablatia nodulului atrioventricular şi implantarea unui stimulator cardiac permanent. Poate reprezenta o alternativa la pacienţii cu flutter atrial cronic şi raspuns ventricular necontrolat în ciuda terapiei medicale. Ablatia pe cateter a nodulului atrioventricular intrerupe conducerea de la atrii la ventriculi, cu determinarea unui bloc cardiac permanent. Riscul de tromboembolism este nemodificat, iar pacienţii necesita terapie anticoagulanta.

Prognostic.

Dezvoltarea flutterului atrial prezice insuficienta cardiaca, evenimentele tromboembolice, poate cauza cardiomiopatie prin tahicardie daca nu se controleaza frecventa cardiaca. Pentru cei cu hipertensiune arterială şi cu boala cardiaca valvulara, riscul de a dezvolta insuficienta cardiaca în timpul flutter-ului este foarte crescut.

FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Se caracterizează prin activitate atrială desincronizată, foarte rapidă, neregulată şi nerepetabilă şi care se transmite la ventriculi

<u>Criteriile de diagnostic</u>

Absenţa undelor P

Activitate electrică atrială reprezentată prin unde fibrilatorii (f)

Ritmul ventricular neregulat

<u>Diagnostic diferenţial</u>

- Flutterul atrial
- Tahicardia atrială
- Tahicardia atrială cu bloc atrioventricular

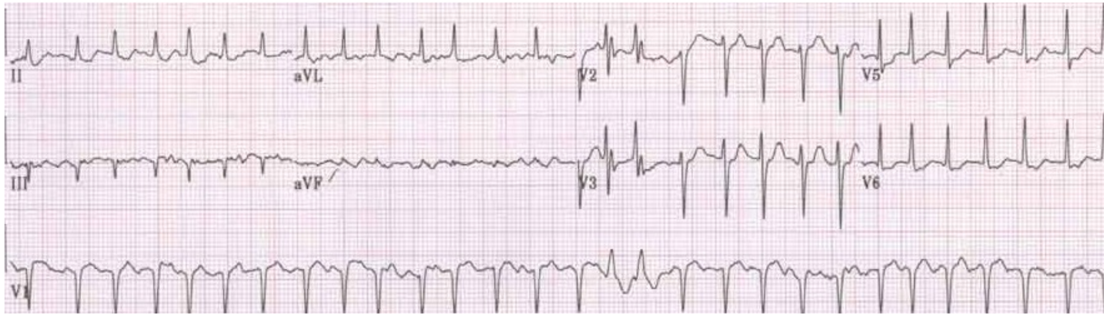


Fig. 12. Fibrilaţia atriala

Cauze
- Stenoză mitrală
- Insuficienţă mitrală
- Prolaps de valva mitrală
- Cardiomiopatii
- Sindrom de preexcitaţie
- Intoxicaţia digitală

Tablou clinic

In fibrilaţia atriala paroxistica sau la debutul fibrilaţiei permanente, bolnavul prezinta palpitatii, dureri precordiale, anxietate, astenie pronuntata, dispnee, uneori insuficienta cardiaca, stare de soc, sincopa.

Tratament

Terapia fibrilaţiei atriale poate fi divizata în terapia simptomelor imediate şi cea a simptomelor şi complicatiilor tardive. Terapia imediata are ca principale scopuri controlul ritmului cardiac şi anticoagularea.

Terapia de urgenta cuprinde:
- pulsoximetria, suplimentarea cu oxigen daca este nevoie
- controlul presiunii sanguine
- cardioversie sincronizata pentru pacienţii în stare severa cu instabilitate hemodinamica, status mental alterat, preexcitatie sau angina
- o data ce pacientul este stabil hemodinamic primul pas este de a diminua ritmul cardiac prin administrarea de beta-blocanţi sau calcium blocanţi
- daca pacientul ramine în fibrilaţie este importanta initierea terapiei anticoagulante cu heparina intravenoasă sau subcutanata
- pacienţii care sunt în FA de mai puţin de 48 de ore pot fi indicati pentru cardioversie farmacologica
- daca durata FA este peste 48 de ore, este necunoscuta sau cu risc mare de embolizare se opteaza pentru cardioversie electrica şi anticoagulante.

Metode de cardioversie

Cardioversia electrica implica aplicarea unui soc electric sincronizat cu activitatea intrinseca cardiaca pentru ca stimularea cardiaca sa nu intervina în perioada vulnerabila a ciclului cardiac. Rata de succes este de 75-93% cu eficacitate corelata la energii de 360>200>100 J.

Riscurile electroconversiei sunt aritmiile cardiace şi embolismul. Dupa cardioversie se poate observa supradenivelarea ST tranzitorie. Rata de recurenta este de 25-50% la o luna şi 70-90% la 1 an. Cardioversia electrica dupa o fibrilaţie atriala de peste 48 de ore necesita o terapie anticoagulanta de 6-12 saptamini.

Cardioversia farmacologica

Conversia farmacologica a FA cu durata sub 7 zile:

- agentii eficienti sunt dofetilide, flecainida, ibutilide, propafenona
- cu eficienta mai slaba sunt amiodarona şi quinidina
- fara eficienta sunt procainamida, digoxina, sotalol.

Conversia FA cu durata peste 7 zile:

- agentii eficace sunt dofetilide, flecanida, amiodarona, ibutilide, propafenona, quinidina
- mai puţin eficienti sunt procainamida, sotalol, digoxina.

Conversia FA cu durata de peste 90 de zile:

- propafenona, amiodarona, dofetilide.

Aceasta pare sa fie mai eficienta daca este initiata în primele 7 zile de la instalarea fibrilaţiei atriale. Factorii de risc includ bradiaritmiile, prelungirea QT şi artimii ventriculare.

Terapia medicamentoasa

In fibrilaţia atriala medicamentele utilizate se divid în doua clase: cele care controleaza frecventa cardiaca şi care stabilizeaza ritmul.

Beta-blocanţii şi calcium blocanţii sunt agenti de prima linie pentru controlul frecventei cardiace. Acestea pot fi administrate intravenos sau oral. Sunt eficiente în repaus şi în activitate.

Beta-blocanţii utilizati sunt: metroprolol, esmolol.

Digoxina poate fi utilizata în FA instalata acuta, dar are beneficii scăzute asupra ritmului atrial de aceea este folosita rar în monoterapie. Este contraindicata la pacienţii cu insuficienta renala. Este indicata la cei cu insuficienta cardiaca şi funcţie ventriculară stânga diminuata.

Amiodarona poate fi folosita la pacienţii care nu raspund la alti agenti, dar cu precauţie la cei care primesc anticoagulante.

Calcium blocanţii sunt chiar mai eficienti decat digoxina cand sunt administrati oral pentru controlul pe termen lung. Cei utilizati sunt: diltiazem şi verapamil.

Terapia pe termen lung.

Aceasta cuprinde reducerea recurentei fibrilaţiei atriale, ameliorarea simptomelor, contolul frecventei ventriculare şi scăderea riscului de infarct miocardic.

Terapia anticoagulanta trebuie initiata la toate persoanele cu fibrilaţie atriala, cu aspirina sau cu warfarina. Selectarea anticoagulantului se bazeaza pe caracteristicile hemoragice ale pacientului şi pe riscul de infarct miocardic.

Terapia chirurgicala

Procedura compartimentizarii atriale prezinta un potential curativ inalt. Atriul este sectionat şi resuturat pentru a reduce masa critica necesara pentru mentinerea fibrilaţiei atriale. Dezavantajul consta în necesitatea unei interventii pe cord cu toracoscopie.

Proceduri:

Compartimentizarea atriului cu ablatie-procedura MAZE.

Paralel cu rezectia tesutului atrial, chirurgul utilizeaza radiofrecventa pentru a rezeca presupusul focar ectopic atrial. Procedura tinde sa dureze mai multe ore, iar rata de succes este mica-50-60%, cu tahicardii atriale stângi reintrante şi flutter atrial .

Ablatia prin cateter a focarelor ectopice atriale.

La unii pacienţi fibrilaţia pare sa fie declansata de un focar ectopic din venele pulmonare. Procedura presupune izolarea focarelor pulmonare cu ablatia acestora sau ablatia unei portiuni atriale stingi. Complicatiile survin în 5% din cazuri şi includ stenoza venelor pulmonare, perforatia, tromboembolismul şi tamponada. S-au raportat rate de vindecare de 70-80%.

Ablatia nodului atrioventricular şi implantarea de pacemaker.

Ablatia nodului atrioventricular poate fi o optiune la pacienţii cu fibrilaţie atriala cronica şi raspuns ventricular necontrolat în ciuda terapiei. Ablatia pe cateter intrerupe definitiv conducerea dintre atrii şi ventriculi. Rezultatul este un bloc atrioventricular permanent care necesita un peacemaker.

Fibrilaţia atriala poate sa persiste dar contractia ventriculară este controlata de peacemaker. Riscul de tombolism este acelasi, iar pacienţii necesita inca anticoagulante.

In primele 3-4 luni peacemaker-ul trebuie programat la 80-90 batai pe minut pentru a preveni tahicardia paroxistica.

DISRITMII VENTRICULARE

EXTRASISTOLE VENTRICULARE

Sunt contractii ventriculare active, precoce, determinate de un stimul pornit din ventriculi.

Mecanism

Geneza lor este explicata atat prin teoria focarului ectopic cat şi prin mecanismul reintrarii excitatiei. Conform teoriei focale creste nivelul excitabilitatii în focarul ectopic, devenind supraliminar; în consecinta apare un stimul propagat care ajunge la nivelul unui pacemaker ventricular fiziologic (de la nivelul tesutului excito-conductor, sau mai rar, la nivelul miocardului ventricular de lucru). Cel mai adesea focarul ectopic este situat la nivelul retelei Purkinje.

Reintrarea reprezintă mecanismul de baza al aparitiei extrasistolelor ventriculare.

Etiologie

Extrasistolele ventriculare pot surveni în anumite situatii patologice: miocardopatii primitive sau secundare, valvulopatii, cord pulmonar acut sau cronic, intoxicatii medicamentoase (digitala , chinidina, procainamida, efedrina, anestezice etc.). Deasemenea aceasta disritmie mai apare în prolapsul de valva mitrala, la indivizii sanatosi în condiţii de stress, consum de ciocolata, cacao, etc.Pot aparea şi la bolnavii cu hipertiroidie, feocromocitom, interventii chirurgicale pe seroase, pe inima, cateterism cardiac.

Mai pot fi intalnite în insuficienta cardiaca, pericardita acuta, hipertrofii ventriculare.

Extrasistolele ventriculare mai pot fi provocate de tulburarile hidroelectrolitice şi acido-bazice şi în mod special de hipopotasemie, hipomagneziemie, hipocalcemie.

Tabloul clinic

Extrasistolele ventriculare izolate sunt percepute de bolnav ca niste neregularitati ale batailor inimii, sau ca o bataie precordiala puternica la nivelul vaselor de la baza gatului.

Cand extrasistolele sunt frecvente, debitul cardiac poate scadea tranzitor.

La palparea regiunii precordiale se percep pulsatii precoce de intensitate mai slaba decat cele precedente, urmate de o pauza şi terminata printr-o pulsatie de intensitate crescuta.

La auscultatie se constata o bataie precoce, urmata de o pauza dupa care ritmul normal se reia.

Zgomotul I al batаii extrasistolice se accentueaza (prin umplerea diastolică redusa).

Cand extrasistolele ventriculare au originea sub ramificatia fasciculului Hiss se produce o contractie asincrona a celor 2 ventriculi şi implicit o inchidere asincrona a valvelor atrioventriculare şi sigmoidiene percepandu-se o dedublare a zgomotului I şi II.

Cand extrasistolele sunt foarte precoce, volumul ventricular este insuficient pentru realizarea unei presiuni capabile sa deschida sigmoidele aortice şi pulmonare, realizand un ritm în 3 timpi (zgomotul II extrasistolic fiind absent). Tensiunea arterială sistolica este redusa prin scăderea debitului cardiac.

Se considera în general ca extrasistolele ventriculare ce dispar în cursul efortului au un substrat functional iar cele al caror numar creste au un substrat organic.

Criterii de diagnostic ECG

- complexe QRS largi, cu neregularitati şi ingrosari;
- compexe ST-T în opozitie vectoriala fata de QRS;
- lipseste unda P premergatoare extrasistolei;
- intervalul care precede extrasistola(intervalul de cuplare R-R´ (intre sistola bazala premergatoare R şi extrasistola R´) este intotdeauna mai mic decat intervalul R-R al ritmului de baza; aceasta exprima precocitatea (prematuritatea) excitatiei;

- constanta cuplajului extrasistolei (intervalul preextrasistolic R- R´ este în principiu fix, constant pentru toate extrasistolele de pe traseu;

- vectorii axei QRS şi axei ST-T formeaza un unghi obtuz (ST-T este de partea opusa lui QRS).



Fig. 13. Extrasistole ventriculare

Extrasistolele sunt în plan frontal:
- stângi – QRS negative în DI;
- drepte – QRS pozitive în DI;

In derivatiile toracice sunt
- extrasistole ventriculare anterioare – QRS negativ în V1-V3;
- extrasistole ventriculare posterioare – QRS pozitiv în V1-V3;
- extrasistole ventriculare laterale - QRS negativ în V4-V6;

In revoluţia cardiaca extrasistolele pot apare:
- precoce – la sfârşitul (piciorul) undei T premergatoare;
- Mediu- în mijlocul diastolei, deci dupa un interval de la unda T precedenta;
- tardiv - la începutul, mijlocul sau sfârşitul undei P a revoluției cardiace bazale.

Extrasistolele ventriculare pot fi:
- izolate – cate una la mai multe sistole bazale
- rare sub 4/min;
- frecvente >5/min;
- sistemizate sau alloritmice
- bigeminate (alterneaza o sistola bazala cu o extrasistola ventriculară, separate de pauze inegale);
- trigeminate – grupe de cate 3 sistole din care primele 2 aparţin ritmului de baza, iar a treia este o extrasistola ventriculară;
- cvadrigeminate - grupe de cate 4 sistole, primele 3 aparţinand ritmului de baza iar ultima este o extrasistola ventriculară;

Terapia medicala de urgenta.

Depinde de scenariul clinic în care s-a instalat extrasistolia ventriculară. în absenta bolii cardiace, ectopia ventriculară izolata, asimptomatica nu necesita tratament. în cazul unor boli cardiace, toxicitate medicamentoasa, tulburari electrolitice este important tratamentul.

In cazul hipoxiei se va trata cauza, se va asigura libertatea cailor aeriene şi se va administra oxigen.

In cazul toxicitatii medicamentoase se indica terapii specifice pentru anumite medicamente, de exemplu digoxina-anticorpi Fab, aminofilina-decontaminarea digestiva şi hemodializa.

Corectarea tulburarilor electrolitice, mai ales cele ale magneziului, calciului şi potasiului.

Ischemia acuta si/sau infarctul. Lidocaina sau alt antiaritmic de clasa I nu se mai folosesc datorita efectelor adverse toxice. Terapia de prima linie pentru ectopia fara semnificatie hemodinamica la pacienţii post-infarct este cu beta-blocanţi. Lidocaina se foloseste mai ales cind ectopia simptomatica se asociaza cu interval QT prelungit, deoarece aceasta nu largeste QT cum fac alte antiaritmice. Amiodarona este utila pentru a supresa ectopia/ tahicardia ventriculară daca este semnificativa hemodinamic.

Agentii farmacologici.

Antiaritmicele.

Amiodarona este un antiaritmic de clasa III care inhiba conducerea atrioventriculară şi funcţia nodulului sinusal. Este singurul agent care s-a dovedit ca scade riscul de deces subit. Este eficient în stoparea fibrilaţiei şi flutter-ului atrial şi la supresarea recurentei. Se foloseste la pacienţii cu boli cardiace structurale.

Lidocaina este un agent de clasa IB care stabilizeaza membrana celulara şi scurteaza perioada de repolarizare.

Procainamida este un agent de clasa IA care creste perioada refractara a atriilor şi ventriculilor. Inhiba activitatea de pacemaker ectopic şi reduce excitabilitatea miocardica.

Bretilinium este un agent de clasa III. Datorita proprietatilor sale eliberatoare de catecolamine şi efectelor adverse nu trebuie utilizat ca tratament inital. Utilizarea este limitata la extrasistolele ventriculare refractare la terapia cu antiaritmici de clasa I.

Beta-blocanţii adrenergici. Actioneaza prin supresarea ectopiei ventriculare prin ischemie sau excesul de catecolamine. în ischemia miocardica beta-blocanţii au proprietati antiaritmice şi reduc cererea de oxigen miocardic prin creşterea frecventei cardiace şi a inotropismului.

Esmolol este un medicament util la pacienţii la risc de complicatii prin beta-blocada, mai ales cei cu boala respiratorie reactiva, disfuncţie ventriculară stinga moderata şi boala vasculara periferica.

Propranolol este un antiaritmic de clasa II, care scade automatismul contractiilor.

Terapia electrolitica este o alternativa pentru extrasistolele ventriculare refractare. Sulfatul de magneziu actioneaza ca un antiaritmic scazand frecventa extrasistolelor ventriculare mai ales a celor prin ischemie acuta.

Blocanţii canalelor de calciu inhiba miscarea calciului prin membrana celulara scazand formarea de impulsuri electrice şi viteza conducerii. Verapamil poate scadea riscul de fibrilaţie ventriculară şi tahicardie ventriculară.

Terapia pe termen lung.

Implica folosirea antiaritmicelor de clasa I A, B, C impartite în funcţie de efectele asupra fazei 0 a contractiei, repolarizarii, potentialului de acţiune şi conducerii.

Clasa IA (procainamida, quinidina, disopiramida) sunt eficiente moderat dar au efecte proaritmice. Procainamida este asociata cu rectii alergice iar quinidina este tolerata prost.

Clasa IB (mexiletine) are efecte proaritmice mai slabe dar cu o incidenta a efectelor adverse noncardiace crescuta.

Clasa IC (flecainamida, propafenona) sunt eficiente pentru reducerea ectopiei ventriculare şi sunt tolerate relativ bine de catre pacienţii cu funcţie ventriculară stinga normala sau puţin scăzuta şi fara boala cardiaca ischemica.

Clasa II (beta-blocanţii) sunt optiunea pentru pacienţii simptomatici dar fara boli cardiace structurale.

Terapia pentru pacienţii cu extrasistole ventriculare post- infarct miocardic

Clasa III (amiodarona, sotalol) sunt folosite doar în aritmii amenintatoare de viata.

Clasa IV (blocanţii canalelor de calciu) pot suprima ocazional automatismul declansat sau extrasistolele ventriculare idiopatice.

PARASISTOLIA VENTRICULARĂ

Definiţie: este acea disritmie ventriculară în care unul sau mai multe focare ectopice activeaza miocardul vetricular concurent insa independent de ritmul de baza.

Exista un bloc de protectie ce impiedica stimulul ritmului de baza de a recicla focarul parasistolic. Disparitia periodica a blocului de protectie sau incarea temporara a activitatii focaruluiparasistolic se manifesta sub forma unei parasistolii de tip intermitent.

Etiologie: hipertensiune arterială, cardiopatie reumatica, cardiomiopatii, cardiopatii congenitale.

Criterii de diagnostic ECG:

- QRS anormale cu interval de cuplaj variabil fata de complexul QRS al ritmului de baza;
- intervalele R-R al complexelor ectopice;
- cand stimulul ritmului de baza şi stimulul parasistolic patrund în acelaşi timp în ventriculi, miocardul ventricular va fi depolarizat de 2 fronturi de activare; ia naştere o bataie de fuziune cu o configuratie intermediara între complexul ritmului de baza şi complexul parasistolic.

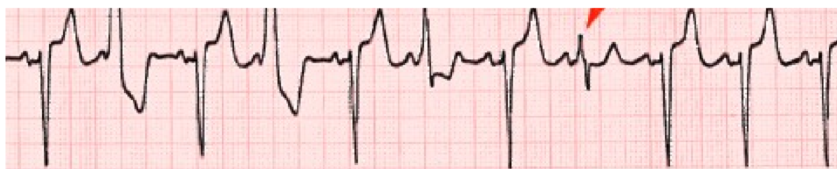


Fig. 13. Parasistolie ventriculară

TAHICARDIA PAROXISTICĂ VENTRICULARĂ

Este o diaritmie manifestată prin succesiune rapidă de mai multe complexe QRS de origine ectopică ventriculară.

Mecanism de producere

Sunt incriminate aceleaşi mecanisme care intervin în majoritatea tulburărilor de excitabilitate: ectopia şi reintrarea.

Cauze

Se întâlneşte aproape în exclusivitate la bolnavii cu cardiopatii organice: cardiopatii primitive sau secundare, prolapsul de valvă mitrală, sindromul QT lung.

De asemenea mai poate fi întâlnită în: cardiopatia hipertensivă, cardiopatiile reumatice, cardiopatiile congenitale, tumorile cardiace, sindromul WPW, feocromocitom. Unele medicamente (digitala, chinidina, procainamida şi fenotiazinele) pot declanşa TPV.

De asemenea hipo- şi hiperkaliemia, efortul fizic, stressul emoţional, consumul de excitante sunt situaţii care pot duce la apariţia TPV.

Criterii de diagnostic ECG

- complexul QRS este lărgit peste 0,14”
- complexul QRS prezintă neregularitati şi îngroşări; când R sau S sunt ample nu se mai observă îngroşarea şi QRS apare amplu, ascuţit
- complexul ST-T prezintă o deviere secundară fiind opus vectorial lui QRS
- frecvenţa ventriculară între 140 – 250 / min
- ritm regulat- debut şi sfârşit brusc
- disociaţie atrioventriculară (activitatea atrială şi ventriculară sunt independente)
- în TPV cu frecvenţa mai puţin rapidă pot apare intermitent complexe QRS fine precedate de o undă P (aceste bătăi semnifică capturarea ventriculilor de către stimulul supraventricular şi confirmă originea ventriculară a tahicardiei)
- bătăi de fuziune – apar când un stimul supraventricular capturează ventriculii în acelaşi timp cu descărcarea unui impuls ectopic ventricular şi vor activa miocardul ventricular.



Fig.15. Tahicardie ventriculară

Tablou clinic

In timpul TV activitatea cardiaca este caracterizata de tahicardie cu frecventa între 100-250/min). Contractia ventriculară accelerata nu permite pomparea unei cantitati de sânge suficiente, ducand la aparitia urmatoarelor simptome: palpitatii, ameteli, sincope, tahipnee, dureri toracice, angina.

Diagnostic diferenţial

- tahiaritmiile supraventriculare:
- tahicardie paroxistică atrialăsau joncţională,
- fibrilaţia atrială,
- flulter atrial.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ NEPAROXISTICĂ

Este acea entitate disritmică ventriculară în care activitatea electrică a ventriculilor este condusă de un centru ventricular ectopic având ritm regulat cu frecvenţa de 60-120 /min.

Mecanism

Se datorează creşterii automatismului unui focar situat în sistemul de conducere specializat intraventricular. Acest focar intră în competiţie cu nodulul sinusal emitând impulsuri cu frecvenţa apropiată de cea a ritmului sinusal normal.

Criterii de diagnostic ECG

- ritm ventricular regulat cu o frecvenţă de 60-130/min
- QRS este de tip idioventricular: larg, cu îngroşare, diferit de cel din BRS cu ST-T opus
- sunt adesea prezente capturi ventriculare şi sistole de fuziune

Diagnostic diferenţial

- tahicardia joncţională neparoxistică asociată cu BRS.

Tratament

TV nesustinute, benigne, necesita tratament în masura în care sunt simptomatice. în cazul pacienţilor care prezinta simptomatologie caracteristica, se va interveni terapeutic datorita degradarii hemodinamice rapide şi a riscului potential de aparitie a FV. în funcţie de starea clinica a pacientului, algoritmul terapeutic presupune fie cardioversie electrica, fie tratament farmacologic antiaritmic administrat intravenos.

Un rol important îl are profilaxia recidivelor TV, prin medicatie antiaritmica. Dezavantajul antiaritmicelor este efectul lor proaritmic care accentueaza tulburarile de ritm existente, ceea ce a condus la dezvoltarea unor metode terapeutice invazive, de tipul unui cardioverter-defibrilator implantabil (dispozitiv implantabil subcutanat care monitorizeaza în mod constant activitatea cardiaca şi trimite impulsuri electrice în momentul depistarii TV, restabilind astfel ritmul cardiac normal). în anumite cazuri este necesara asocierea medicatiei cu cardioverterul implantabil.

Alta modalitate invaziva de tratament utila în unele situatii este ablatia prin curent de radiofrecventa cu ajutorul unui cateter ce distruge tesutul de origine al aritmiei. Initial, prin cartografierea activarii se localizeaza focarul aritmic, iar prin introducerea unui cateter venos acest focar este distrus cu unde de radiofrecventa.

Tratamentul trebuie orientat spre depistarea şi inlaturarea factorilor precipitanti, de exemplu corectarea hipokalemiei. în cazul TV cauzate de medicamente, primul pas este oprirea medicatiei care a produs aritmia.

Daca TV este asociata unei afecţiuni cardiace preexistente este necesara abordarea terapeutica a acesteia (by-pass coronarian în cazul bolii coronariene ischemice)

FLUTTER VENTRICULAR ŞI FIBRILAŢIA VENTRICULARĂ

Definiţie: Sunt aritmii constând din dezorganizarea activităţii electrice ventriculare având o frecvenţă ventriculară de 200-400 /min. În flutterul ventricular ritmul este regulat iar frecvenţa este în jur de 200/min.

În fibrilaţia ventriculară datorită dezorganizării activităţii electrice nu se mai produce un răspuns mecanic contractile încât disritmia evoluează cu oprirea activităţii mecanice a cordului (stop cardiac) şi a circulaţiei periferice.

Mecanism de producere

Atât în flutterul ventricular cât şi în fibrilaţia ventriculară se produc o multitudine de circuite de microreintrare ventriculară care sunt determinate atât de un focar ectopic cât şi de un circuit de reintrare iniţiat.

Etiologie: cardiopatii organice grave: cardiomiopatii, cardiopatia ischemică, prolapsul de valvă mitrală, traumatismele toracice penetrante şi nepenetrante, cateterismul cardiac, intervenţii chirurgicale pe cord, hipotonia marcată, unele medicamente (digitala, chinidina, procainamida, antidepresivele triciclice) precum şi unele dezechilibre electrolitice (hiperkaliemia majoră, hipocaliemia, hipercalcemia).

Criterii de diagnostic în flutterul ventricular

- unde ventriculare de aspect sinusoidal
- nu se distinge linia izoelectrică
- nu se poate face distincţia între QRS, ST şi T, sinusoida reprezentând depolarizarea şi repolarizarea continuă a ventriculilor
- frecvenţa undelor sinusoide depăşeşte 200/min
- ritmul undelor sinusoide este constant, regulat
- amplitudinea undelor este mare de 15 – 20 mm
- accesul este scurt şi reversibil; dacă durează mai mult de 1-3 minute poate determina sincopa şi moarte subită. Poate trece în fibrilaţie ventriculară sau să anunţe o fibrilaţie ventriculară.
-

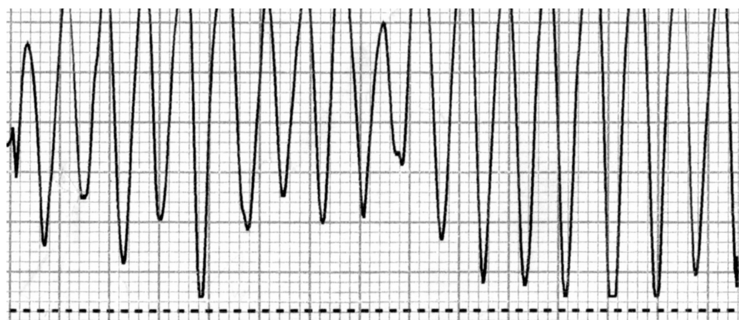


Fig.16: Flutter ventricular

Tabloul clinic este similar celui din fibrilaţia ventriculară.

Tratament

Tratamentul farmacologic antiaritmic inaintea instituirii unui tratament antiaritmic este necesara corectarea unor factori agravanti cum ar fi: tulburari electrolitice tranzitorii, insuficienta cardiaca congestiva, ischemie acuta miocardica; în unele cazuri, aceasta corectie poate fi suficienta pentru controlul aritmiei. De asemenea, trebuie avut în vedere rolul potential al antiaritmicelor în exacerbarea sau producerea tulburarilor de ritm. Trebuie sa recunoastem ca în prezent nu cunoastem complet efectele agentilor antiaritmici asupra debutului spontan al tahiaritmiilor. în unele cazuri, ele pot facilita debutul aritmiilor.

Antiaritmicele se folosesc în principal în trei situatii: (1) pentru oprirea unei aritmii acute, (2) cu scop de prevenire a recurentei unei aritmii şi (3) pentru prevenirea aritmiilor amenintatoare pentru viata în cazul pacienţilor cu risc crescut de aparitie a acestor aritmii, dar la care nu au aparut niciodata. Majoritatea antiaritmicelor disponibile au un raport toxicitate/efect terapeutic scăzut; toate pot prezenta efect proaritmic şi deci pot accentua tulburarile de ritm existente. Concentratiile serice ale majoritatii antiaritmicelor de uz curent pot fi determinate. Standardele pentru nivelurile terapeutice şi cele toxice ofera doar o orientare grosolana în alegerea dozelor optime pentru fiecare pacient în parte. Nivelul terapeutic al unui antiaritmic la un pacient dat reprezintă acea concentratie la care se obtine efectul antiaritmic dorit, iar nivelul toxic pentru fiecare pacient reprezintă concentratia la care apar efectele adverse. Deoarece multe efecte sunt direct proporţionale cu concentratia medicamentului, se recomanda mentinerea celor mai scăzute concentratii la care se manifesta efectul antiaritmic. In vederea stabilirii nivelului terapeutic pentru un pacient, este necesara aprecierea eficientei medicamentului prin comparatie cu un standard. în cazul unui pacient cu o tulburare de ritm continua, administrarea medicatiei antiaritmice se face în mod empiric pana la oprirea aritmiei. Identificarea unui factor precipitant rebel, cum ar fi efortul, permite efectuarea unor testari repetate ale medicamentului în timpul unei astfel de manevre de procare. Din pacate, majoritatea aritmiilor sunt sporadice şi imprevizibile, fara a se putea identifica factori precipitanti. în aceste cazuri, evaluarea eficacitatii antiaritmicelor poate dura luni de zile, daca aceasta se bazeaza pe observarea recurentelor spontane dupa fiecare medicament antiaritmic. Acest tip de evaluare a eficacitatii medicamentului poate fi aplicat în cazul aritmiilor care nu ameninta viata pacientului şi este nepotrivit în cazul aritmiilor care compromit echilibrul hemodinamic sau care produc sincope sau stop cardiac. în aceste situatii se folosesc doua metode de evaluare a eficacitatii medicamentelor antiaritmice. Prima consta în monitorizarea ECG continua, inainte şi dupa administrarea antiaritmicului şi se foloseste pentru a determina efectul pe care îl are fiecare medicament asupra ectopiei spontane atriale sau ventriculare. Metoda presupune ca mecanismul responsabil de producerea unor aritmii sustinute este acelaşi cu cel care produce depolarizari premature izolate (ceea ce poate fi adevarat sau nu) şi deci eradicarea aritmiilor izolate duce şi la prevenirea aritmiilor sustinute. Aceasta metoda are o serie de limitari. în primul rand, pacienţii prezinta mari variatii spontane ale frecventei extrasistolelor, fapt care poate mima un efect antiarimic. în al doilea rand, 25-30% dintre pacienţii cu aritmii ventriculare sustinute, cum ar fi TV sau FV, prezinta rareori ectopie spontana. în ultimul rand, multi pacienţi prezinta o discordanta între efectul antiaritmicelor asupra ectopiei spontana şi efectul acelorasi agenti asupra aritmiilor sustinute.

O metoda alternativa de apreciere a eficientei medicamentelor antiaritmice este stimularea programata. Numeroase studii au demonstrat ca majoritatea tahiaritmiilor clinice supraventriculare şi ventriculare pot fi initiate în mod reproductibil şi oprite în condiţii de siguranta cu ajutorul acestei tehnici. Initial, studiile se efectueaza în condiţii bazale, în absenta tratamentului antiaritmic. Daca aritmia clinica a pacientului poate fi initiata, atunci se poate aprecia eficienta diferitelor antiaritmice în prevenirea reinducerii aritmiei, fie dupa administrarea prealabila a medicamentului pe cale intravenoasă, fie dupa cateva zile de incarcare pe cale orala, necesare pentru atingerea concentratiei serice eficiente. Aplicarea acestei metode presupune ca (1) aritmia indusa şi cea spontana sunt identice şi (2) prevenirea inducerii aritmiei se coreleaza cu prevenirea tahicardiilor recurente spontane în condiţiile administrarii aceluiasi antiaritmic. Tehnica a fost validata la pacienţi cu diverse tahicardii paroxistice supraventriculare prin reintrare, TV şi FV. Metoda este sigura daca este realizata cu grija

pentru pacient, complicatiile posibile fiind aceleasi cu ale oricarui cateterism intravascular. Interpretarea corecta a rezultatelor stimularii programate depinde de corelarea aritmiei spontane a pacientului cu cea indusa în laborator, privind frecventa şi morfologia undelor, pentru a fi siguri ca aritmia indusa în laborator este aceeasi aritmie care apare spontan şi proaca simptome.

Criterii de diagnostic în fibrilaţia ventriculară:

- activitatea este desincronizata, nu se pot distinge complexe QRS sau ST, nu exista unde P;
- undele fibrilatorii ventriculare sunt cu totul neregulate, inegale ca marime şi durata, dezordonate, nerepetabile;
- frecventa undelor fibrilatorii este de 150-200/min

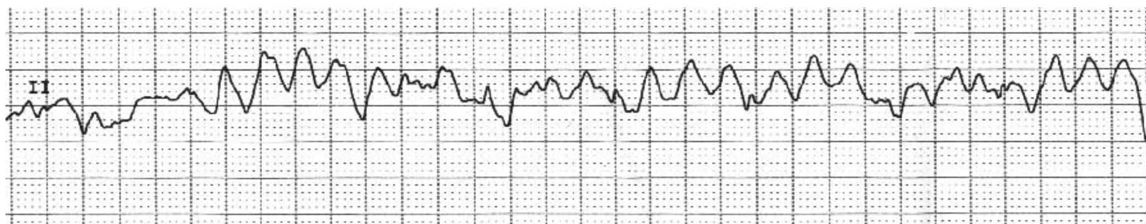


Fig. 17. Fibrilaţie ventriculară

<u>Tablou clinic</u>

Fibrilaţia ventriculară este de obicei precedata de alte aritmii ventriculare. De aceea obtinerea unei anamneze complete pentru a identifica aritmiile simptomatice poate face diferenta. Pacienţii se pot prezenta cu prodrom: **ameteli, palpitatii, durere precordiala, sincopa.** Pacienţii cu sindroame genetice cum ar fi sindromul de QT lung sau cardiomiopatii congenitale necesita investigare pentru **sincopa, aritmii sau moarte subita,** mai ales persoanele tinere. Factorii de risc asociati bolii cardiace aterosclerotice şi infarctului miocardic sunt de asemeni importanti: **istoric familial de boli cardiovasculare, fumatul, dislipidemia, hipertensiunea, , diabetul, obezitatea şi sedentarismul.**

Examenul fizic.

Clasificarea riscului şi determinarea prognosticului este de importanta maxima în evaluarea fibrilaţiei ventriculare şi tratarea acesteia. Studiile de evaluare initiala arata ca pacienţii care supravietuiesc defibrilarii electrice pot fi impartiti dupa un **scor de stop cardiac**, cu valoare diagnostica excelenta.

Acesta este definit de urmatoarele criterii:

Caracteristici clinice pe puncte:

-tensiunea arterială peste 90 mm Hg =1 punct

-tensiunea arterială sistolica sub 90 mm Hg =0 puncte

-timpul de resuscitare sub 25 de minute =1 punct.

Timp de resuscitare peste 25 de minute =0 puncte.

Raspunsul neurologic =1 punct.

Coma prezenta = 0 puncte.

Scor maxim = 3 puncte.

Pacienţii cu un scor de 3 puncte pot avea 89% sanse de recuperare neurologica şi 82% sanse de supravietuire. Encefalopatia anoxica severa la pacienţi cu scor de 0, 1 sau 2 sugereaza folosirea terapiei conservatoare cu suport medical empiric. Datorita ratei de supravietuire scăzute la acesti pacienţi nu se justifica cateterizarea şi studiile electrofiziologice.

Fibrilaţia ventriculară determina **stare de inconstienta în citeva secunde.** Netratata persoana va prezenta **convulsii şi va dezvolta leziuni anoxice cerebrale ireversibile dupa 5 minute de evoluție.**

Stopul cardiac de cauza ventriculară se caracterizeaza prin **colapsul brusc, paloarea tegumentelor, pupile dilatate şi lipsa pulsului, a batailor cardiace sau a tensiunii arteriale detectabile.**

Fibrilaţia ventriculară debuteaza adesea fara simptome de avertisment. Simptomele care pot sa apara inaintea evenimentului morbid cuprind:

- durere toracică şi angina
- dispnee
- oboseala rapida
- palpitatii
- sincope

Tratament

Intervenţia medicala prespitaliceasca.

Datorita importantei defibrilarii imediate intervenţia ambulatorie medicala din afara spitalului este vitala.

Resuscitarea cardiopulmonară.

Aceasta consta clasic din **respiratia artificiala şi compresiile toracice** pina la intervenţia cadrelor medicale şi **defibrilarea cardiaca automata** efectuata de catre acestea.

Defibrilatorul automat extern este mobil şi poate recunoaste 3 ritmuri de soc: fibrilaţia ventriculară severa, usoara şi tahicardia ventriculară rapida.

Defibrilarea eficienta depinde de **durata de la instalarea fibrilaţiei şi defibrilare şi starea metabolica a miocardului**. Fibrilaţia ventriculară debuteaza sever cu unde ample, urmeaza apoi o perioada intermediara cu unde fine urmata de asistola. Aceste modificari sunt asociate cu **alterarea rezervelor energetice ale inimii.** Resuscitarea cardio-pulmonară incetineste progresia acestor evenimente dar defibrilarea este tratamentul principal care intrerupe procesul şi care permite inimii sa se intoarca la un ritm sinusal.

Rata de succes a defibrilarii scade cu 5-10% pentru fiecare minut pierdut dupa instalarea fibrilaţiei.

Algoritmul resusciatrii cardiopulmonare în cazul fibrilaţiei ventriculare cuprinde:

Initierea respiratiei artificiale şi administrarea de oxigen.

Prima defibrilare:

- pentru adult cu o energie de 200 J în modul bifazic şi de 360 J în cel monofazic
- pentru copii energia este de 2 J/kg.

Reluarea resuscitarii cardio-pulmonare imediat fara controlul pulsului şi continuarea pentru 5 cicluri:

- un ciclu egal 30 compresii cardiace şi 2 respiratii
- 5 cicluri necesita 2 minute cu rata de compresii toracice de 100/minut
- ritmul se controleaza abia dupa cele 5 cicluri.

In timpul celor 5 cicluri de resuscitare cardio-pulmonară:

- se asigura doua accese venoase
- se intubeaza endotraheal
- dupa intubaj se continua compresiile 100/minut iar respiratiile vor fi 8-10/ minut.

Administrarea de vasopresoare:

- amiodarona 300 mg intravenos în bolus apoi la nevoie inca 150 mg bolus
- in locul sau în plus fata de amiodarona se mai administrează lidocaina 1-1. 5 mg/kg în prima doza apoi inca 0. 5 mg/kg doza pina la maxim de 3 mg/kg.
- daca apare torsada varfurilor se administrează magneziu 1-2 mg intravenos
-daca se suspecteaza hiperkaliemie sau supradoza de antidepresanti triciclici se administrează bicarbonat de sodiu 1 mEq/kg/L intravenos
-lidocaina şi epinefrina se pot administra prin tub endotraheal sau intravenos.

Se vor corecta urmatoarele condiţii:

- hipovolemia, hipoxia, acidoza (bicarbonat)
- hiper/hipokaliemia şi tulburarile metabolice
- hipoglicemia, hipotermia
- toxinele serice, tamponada cardiaca (prin ultrasonografie)
- pneumotoraxul sub tensiune (prin toracostomie pe ac)
- tromboza coronariana sau pulmonară (terapie trombolitica), trauma.

Terapia fibrilaţiei refractare sau recurente:

- se va continua amiodarona dupa doza initiala cu 1 mg/minut intravenos pentru 6 ore apoi 0. 5 mg/minut pentru 18 ore
- daca ischemia cardiaca persista se va indica cateterizare cardiaca şi plasarea de balonas intracardiac.

Terapia post-resuscitare:

- antiaritmicele eficiente trebuie mentinute
- se mentine amiodarona 0. 5 mg/minut şi lidocaina 1-4 mg/minut
- se evalueaza modificarile hemodinamice survenite prin administrare de vasopresoare
- se verifica complicatiile: pneumonia de aspiratie, arsurile post-defibrilare.

Terapia farmacologica.

Vasopresoarele cresc perfuzia coronariana. Exemple: epinefrina şi vasopresina.

Antiaritmicele actioneaza prin alterarea conducerii ionice a sodiului şi potasiului prin membrana miocardica şi canalele de conducere ionica. Sunt recomandate cand defibrilarea initiala esueaza sau dupa defibrilare eficace pentru a preveni recurenta. Efectele adverse constau în hipotensiune, bradicardie sau asistola. Exemple: amiodarona, sotalol, bretiliniu, lidocaina, procainamida.

Medicatia asociata cuprinde: bicarbonatul, magneziul sulfat, propranolol.

Terapia chirurgicala.

Implantarea de defibrilator. Pentru pacienţii care au supravietuit fibrilaţiei ventriculare se poate opta în anumite condiţii pentru implantarea unui defibrilator-cardioverter. Modelele actuale sunt mici şi permit implantarea fara toracotomie, chiar şi la copii. Acestea sunt dispozitive care utilizeaza baterii de litiu şi elibereaza un stimul electric special pentru a restabili ritmul şi frecventa normala (sinusal) a cordului cand este detectata o aritmie.

Ablatia prin radiofrecventa presupune distrugerea circuitelor de reintrare din miocard care stau la baza initierii şi mentinerii fibrilaţiei ventriculare şi a altor aritmii. Se introduce un cateter prin sistemul vascular periferic, se elibereaza un curent de radiofrecventa printrun electrod iar tesutul care contine circuitul reintrant este distrus. Leziunile create sunt mici, omogene şi nu afecteaza funcţia cardiaca. Procedura poate dura cateva ore. Pacientul poate resimti un discomfort uşor.

Complicatiile survenite cuprind:

- mortalitatea de 0. 2%, rata de recurenta de 4%
- bloc AV, tamponada cardiaca, spasm arterial coronarian sau tromboza, pericardita
- tromboembolism, hipotensiune, atac ischemic tranzitor sau complet
- hipertensiune pulmonară, pneumotorax, paralizia frenicului

Prognostic

Depinde de timpul scurs între instalarea fibrilaţiei şi defibrilarea automata, prognosticul este nefavorabil daca trec peste 4-6 minute de la debutul fibrilaţiei, precum şi de etiologia fibrilaţiei ventriculare.

Defibrilarea imediata face diferenta între sechelele pe termen lung secundare şi recuperarea functionala. Acestea se coreleaza cu gradul de lezare a sistemului nervos central din cadrul fibrilaţiei. Fibrilaţia care apare în primele 48 de ore de dupa un infarct miocardic nu prezinta un factor care sa influenteze prognosticul, fata de cea care debuteaza dupa 48 de ore care este asociata cu prognostic negativ şi mortalitate crescuta.

Dupa resuscitare prognosticul depinde de starea hemodinamica, restabilirea precoce a functiilor neurologice şi durata resuscitarii.

BIBLIOGRAFIE

1. http://www.12leads.com/sinustachycardia.htm
2. http://desi77.wordpress.com/2010/12/28/12-lead-ekg-interpretation-part-2/
3. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Sinus_arythmia.JPG
4. http://www.medical-bucuresti.ro/forum/showthread.php?tid=405
5. http://www.romedic.ro/fibrilaţia-atriala/tratament
6. http://www.romedic.ro/flutter-atrial/tratament
7. http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/420102
8. http://www.medvarsity.com/vmu1.2/dmr/dmrdata/courses/EM/cardiac/ECGCourse/Module%202/ecg_tutorial/ecg_outline/Lesson5/ventricular.html
9. http://www.clivir.com/lessons/show/symptoms-and-treatment-of-cardiac-arrhythmia.html
10. http://ibmi.mf.uni-lj.si/mmd/cardio-a/eng/sz-50/sldr00026.html
11. http://www.romedic.ro/fibrilaţia-ventriculară
12. http://www.medicultau.com/tulburari-ale-sistemului-cardiovascular/tahiaritmiile/flutterul-ventricular-si-fibrilaţia-ventriculară.php

VII.13. TULBURĂRI DE CONDUCERE

C. IORDACHE

1.- BLOCURI SINO-ATRIALE

Mecanism

Sunt consecinţa blocării transmisiei stimulului sinusal prin joncţiunea sinoatrială în condiţiile în care în nodul sinusal se formează în mod regulat acest stimul.

Se consideră că blocurile sinoatriale sunt datorate unei disfuncţie a celulelor "T" (de tranziţie) din nodulul sinusal.

Etiologie

Cauzele cele mai frecvente ale blocurilor sino-atriale sunt: cardiopatiile primitive sau secundare, miocardita acută, intoxicaţii cu digitalice, chinidină, hiperkaliemia, cardiopatii valvulare (în special stenoza şi insuficienţa aortică), cardiopatii congenitale (DSA, PCA,DSV), intervenţii chirurgicale pe cord, hipertonia vagală, hipersensibilitatea sinusului carotidian.

Clasificare

În funcţie de gradul blocului la nivelul joncţiunii sinoatriale sunt trei grade ale blocului sino-atrial:

a.- blocul sinoatrial de gradul I

b.- blocul sinoatrial de gradul II

c.- blocul sinoatrial de gradul III sau complet

Criterii de diagnostic ECG

a.- Blocul sinoatrial de gradul I

- se caracterizează prin alungirea timpului de conducere sinoatrială. În mod normal timpul scurs din momentul formării stimulului în nodulul sinusal şi începutul undei P este de 5 – 10 milisecunde; odată ajuns stimulul în atriu acesta este activat normal şi nu se produce nici o manifestare clinică sau electrocardiografică.

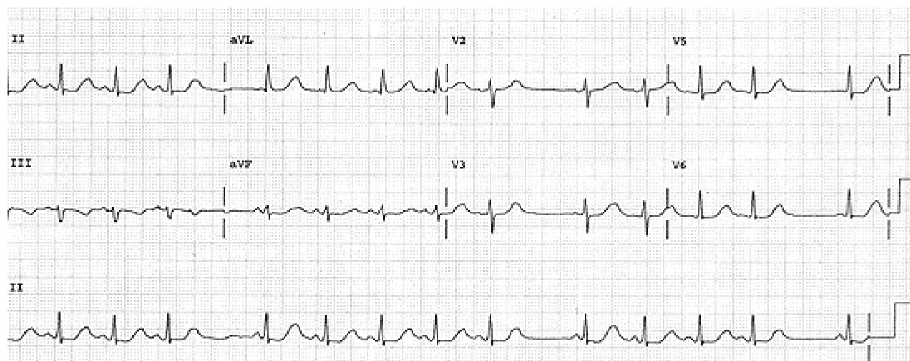


Fig. 1. Bloc sinoatrial grad I

b.-Blocul sinoatrial de gradul II se manifestă sub două tipuri:

- blocul sino-atrial de gradul II tip Mobitz I (tipul Wenckebach) se caracterizează printr-o creştere progresivă a intervalului dintre formarea stimulului în nodulul sinusal şi apariţia undei P. Pe electrocardiogramă se înregistrează o scurtare progresivă a ciclurilor P-P care preced pauza. Acest tip

de bloc se recunoaşte pe baza acestei scurtări progresive a intervalelor P-P urmată de o pauză (aspect asemănător aritmiei respiratorii).

Durata unui ciclu întreg (inclusiv pauza) poartă numele de timp de izoconducere.

- blocul sinoatrial de gradul II tip Mobitz II este forma întâlnită frecvent în clinică şi se datorează blocării unui singur stimul, a doi, trei sau chiar mai mulţi stimuli emişi de nodulul sinusal.

Electrocardiografic pe un traseu cu ritm sinusal apar pauze între undele P, aceste pauze egale cu un multiplu al intervalului P-P normal.

Atunci când blocul sino-atrial este 2/1 aspectul este de bradicardie sinusală care la proba de efort sau după injectarea de atropina îşi dublează frecvenţa.

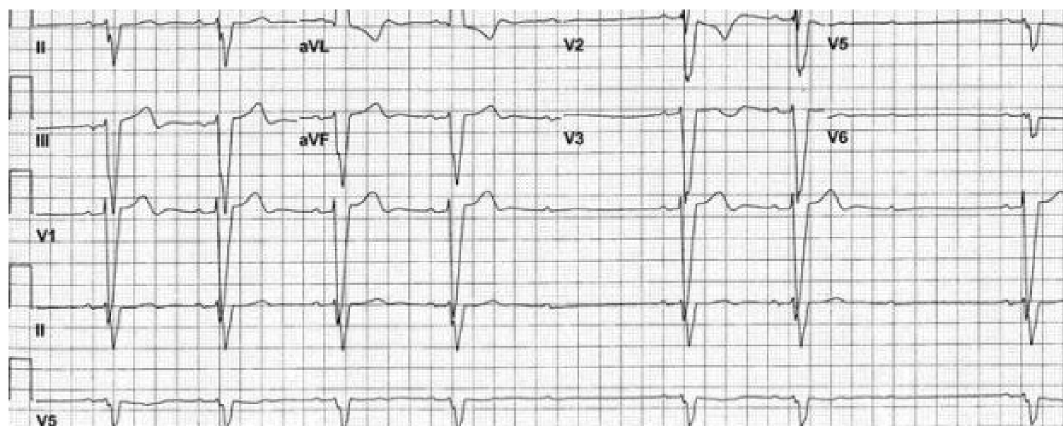


Fig. 2. Bloc sinoatrial grad II, 2:1

Blocul sinoatrial de gradul III

-se caracterizează prin absenţa undei P de origine sinusală.

Electrocardiografic: unda P lipseşte, complexul QRS şi unda T sunt de origine AV joncţională sau ventriculară (evadări care în multe cazuri activează şi miocardul atrial pe cale retrogradă).

Nu poate fi deosebit de oprirea sinusală sau conducerea sinoventriculară.

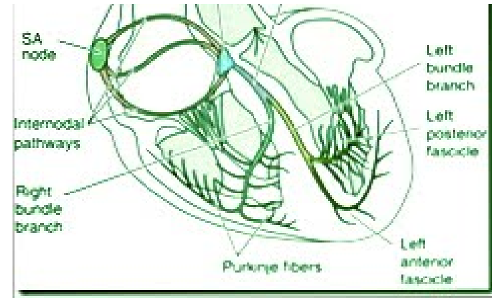
TULBURĂRI DE CONDUCERE INTER (INTRA)ATRIALE

Sunt consecinţa blocării căilor preferenţiale de conducere din atrii ducând la: diferite aspecte anormale ale undei P alternând cu aspecte normale ale acesteia aspecte neobişnuite ale undei P durabile în timp.

Căile preferenţiale sunt:

- Fasciculul anterior (superior) a lui Bachmann care blocat dă modificări ale undei P şi a duratei intervalului PQ
  - ECG: - lărigirea unei P
    - aspect bifid al undei P
- Fasciculul mijlociu (Wenckebach) blocat dă:
  - ECG: - undă P difazică de tip + -
    - intervalul P-R este scurtat.
- Fasciculul posterior (Thorel) blocat determină:
  - ECG : - P scurt
    - PQ = lung

- Fasciculul anterior şi mijlociu blocat determină:



- ECG: - P negativ, predominant în D2,D3 şi avF
  - intervalul P-R scurtat
- Fasciculul mijlociu şi posterior blocat determină:
  - ECG: - P negativ
  - intervalul P-R alungit
- Fasciculul anterior şi posterior blocat determină:
  - ECG: - P amplu, ascuţit
  - intervalul P-R normal

Când sunt blocate toate cele 3 fascicule determină un bloc sino-atrial.

BLOCURI ATRIO-VENTRICULARE

Sunt tulburări care duc la întârzierea sau absenţa stimulului pe calea unică de legătură între atrii şi ventriculi: nodul atrioventricular, fasciculul His şi diviziunile acestuia.

Gradele de bloc atrioventriculare sunt:

Blocul atrio-ventricular de gradul I

Mecanism- se produce o alungire a intervalului P-Q (P-R) datorită unei blocări în: nodulul atrio-ventricular (bloc intranodal) , intrahisian (bloc intrahisisna) sau infrahisian (bloc infrahisian).

Aceste precizări ale sediului blocului se fac prin electrocardiogramă intracardiacă dreaptă.

Electrocardiograma de suprafaţă ne poate da unele indicaţii privind localizarea blocului:
- în blocul AV gr I cu complex QRS normal – bloc intranodal cel mai frecvent;
- în blocul AV gr I asociat cu bloc de ramură – bloc în oricare parte a sistemului de conducere;
- în blocul AV gr I asociat cu bloc de ramură stângă – bloc infrahisian;
- în hiperpotasemii şi în administrări de chinidină – bloc intraatrial sau infrahisian;
- în administrările de digitalice, hipopotasemii, stimulare vagală – bloc intranodal.

Criterii de diagnostic electrocardiografic
- interval de PR>0,2 secunde (adulţi) şi PR>0,18 secunde la copii, intervalele sunt constante
- fiecare undă P este urmată de un complex QRS.

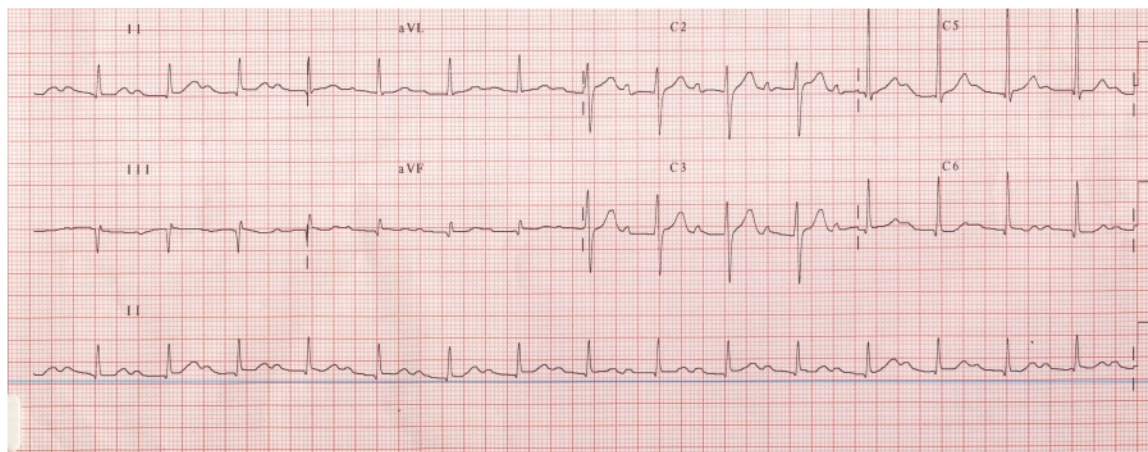


Fig. 3. Bloc atrio-ventricular grad I

Blocul antrio-ventricular de gradul II

Sunt tulburări grave care se caracterizează prin blocarea intermitentă a sistemului de conducere de la atrii către ventriculi; o parte din undele P nu sunt succedate de sistole ventriculare.

Există trei tipuri de bloc atrioventricular de gradul II: tipul Mobitz I cu perioade Wenkebach, tipul Mobitz II şi tipul “cu grad înalt” sau “avansat”.

Blocul atrio-ventricular de gradul II de tip Mobitz I cu perioade Wenkebach

Perioadă Wenkebach = alungirea progresivă a intervalului PQ urmată de blocarea unei P (undă P neurmată de complex ventricular) după care începe o nouă perioadă.

Criterii ECG de diagnostic

- alungirea progresivă a intervalului P-Q (R) de la o bătaie la alta, până când ultimul P din perioadă este blocat (neurmat de QRS);
- intervalele R-R suferă o scurtare progresivă;
- pauza lungă R-R dintre perioade (şi care conţine unda P blocată) este mai mică decât de două ori intervalul P-P de bază.

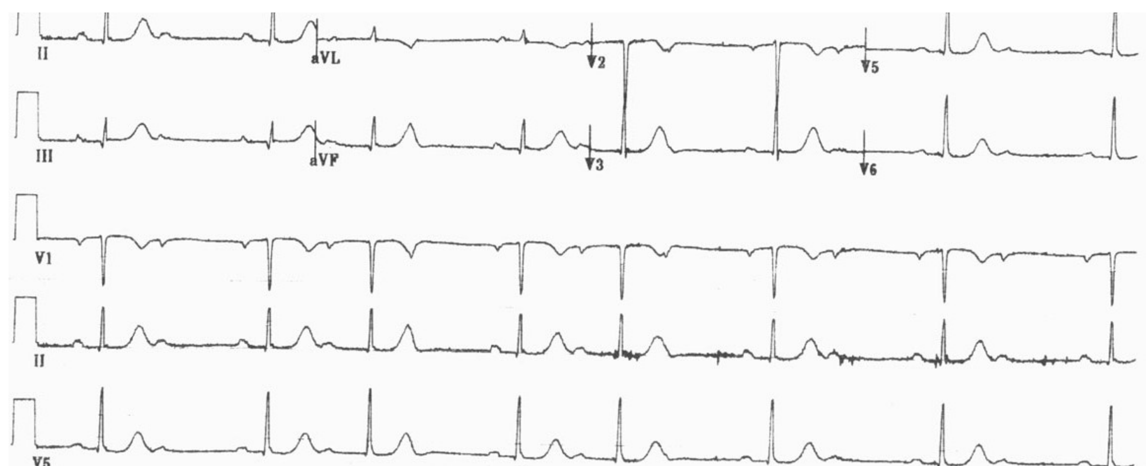


Fig. 4. Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz I

Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz II

Se caracterizează prin intervale PQ fixe (constante pe tot traseul şi cu totul izolat nesistematizat sau dimpotrivă sistematizat un stimul este blocat pe căile de conducere spre ventriculi.

Criterii ECG de diagnostic

-intermitent apare pe traseu câte o undă P blocată (neurmată de QRS);

-pauza lungă este egală cu de două ori P-P sau R-R dacă nu intervin variaţii respiratorii fiziologice;

- unda P blocată este precedată de intervale P-P de aceeaşi mărime ca şi în restul traseului;

- toate intervalele P-Q să fie constante



Fig. 5. Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz II

Blocul atrioventricular de gr.II "de grad înalt"

Este acea formă de bloc în care cel puţin două unde P consecutive sunt blocate.

Este produs prin acelaşi mecanism ca şi celelalte tipuri de blocuri (gradul II tip I şi tip II).

Criterii de diagnostic ECG

- după câte o activare condusă de la atrii la ventriculi (P urmat de QRST) se constată cel puţin două activări atriale neconduse la ventriculi (P blocat fără QRST); bătaia condusă la ventriculi se numeşte "captură ventriculară";

- ritmul undelor P este constant;

- intervalul P-Q este acelaşi

- intervalele R-R sunt egale cu multiplii întregi ai intervalelor P-P

- blocul poate surveni intermitent, nesistematizat sau sistematizat.

Blocul atrioventricular gr.III

Este o tulburare de conducere caracterizată printr-o activitate electrică atrială şi ventriculară independente datorită blocării complete a excitaţiei în sistemul de conducere.

Sediul blocului atrioventricular complet poate fi în nodulul atrioventricular (suprahisian), în fasciculul His (intrahisian) sau în ramurile fasciculului His (infrahisian).

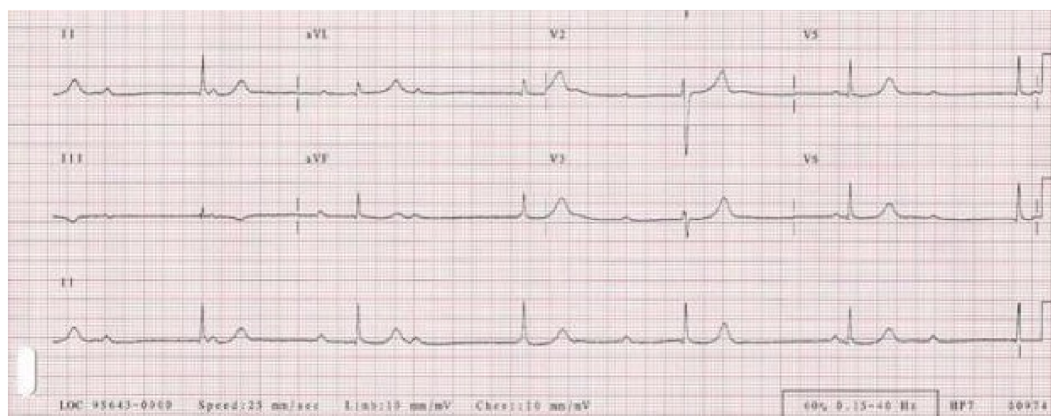


Fig. 6. Bloc atrio-ventricular grad III

Criterii de diagnostic ECG

- undele P de tip sinusal se succed ritmic;
- complexele QRST se succed de asemenea ritmic;
- frecvenţa ritmului ventricular este alta decât cea atrială
- între succesiunea undelor P şi a complexelor QRS nu este nici o relaţie constantă, repetabilă. Aceasta denotă o disociaţie atrioventriculară prin blocarea completă a conducerii atrioventriculare.

TULBURĂRI DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE

Reprezintă o întrerupere a conducerii impulsurilor prin sistemul joncţional atrio-ventricular determinând blocul de ramură complet (sau major); îngreunarea propagării impulsului produce blocul de ramură incomplet (minor).

Cauze

- infecţii cardiotrope: RAA, difterie, infecţii virale, miocardite
- intoxicaţia digitalică
- intervenţii chirurgicale sau explorări endocavitare cardiace
- sechele după repararea unor malformaţii congenitale cardiace (DSV larg, canal atrio-ventricular etc).

Adesea tulburările de conducere intraventriculare se asociază cu malformaţiile congenitale de cord (DSV, TVM, StAP, PCA,DSA).

BLOCUL DE RAMURĂ

1. Activarea normală a ventriculilor

Ordinea de activare normală a miocardului ventricular este următoarea: unda de activare vine din fasciculul His şi se distribuie ramului stâng şi drept. Apoi unda de excitaţie ajunge în faţa stângă a septului interventricular şi se extinde spre faţa dreaptă a septului (rezultanta activării septale se îndreaptă de la stânga la dreapta – vectorul 1).

Urmează depolarizarea ventriculului drept până la vârf (vectorii 2 şi 3) apoi extinderea depolarizării la ventriculul stâng de la vârf (vectorul 4) la baza(vectorul 5).



BLOCUL COMPLET DE RAMURĂ STÂNGĂ

Activarea ventriculară în blocul de ramură stângă

Activarea este perturbată în blocul de ramură stângă încă din etapa iniţială. Septul nu mai primeşte stimulul pe faţa sa stângă(este blocată). Faţa septală dreaptă se depolarizează precoce prin stimulul sosit fără dificultate pe ramul drept, încât rezultanta activării septale se orientează de la dreapta la stânga(vector 1). Urmează depolarizarea normală(rapidă) a ventriculului drept care devine electronegativ în timp ce ventriculul stâng, electropozitiv îşi aşteaptă stimulul. Se creează astfel

diferenţe de potenţial orientate de la adreapta(electronegativă) către stânga (electropozitivă) (vectorii 2,3).

Din aproape în aproape stimulul din ventriculul drept activează zona apicală, forţele orientându-se la stânga şi în sus (vectorul 4 şi 5).

Urmează repolarizarea (vectorul 6 şi 7).

Prin proiecţia vectorilor succesivi de depolarizare şi repolarizare pe derivaţiile bipolare se obţine aspectul electrocardiografic din blocul (complet) de ramură stângă.

Criterii de diagnostic ECG

- creşterea duratei QRS cu o pantă ascendentă rapidă, un platou şi o pantă descendentă lentă;
- apariţia unei porţiuni îngroşate şi neregulate în mijlocul lui QRS;
- segmentul ST subdenivelat în DI, supradenivelat în DIII iar unda T difazică - + în DI şi + - în DIII;
- amplitudinea segmentului ST nu depăşeşte 1/6 din amplitudinea lui QRS iar amplitudinea lui T (opus lui QRS) este în jur de 1/3 din mărimea lui QRS.



Fig. 6. Bloc de ram stâng

Tipuri de bloc de ramură stângă în funcţie de orientarea vectorială a lui QRS în derivaţiile standard:

- tipul I axa QRS între - 30° şi – 90°, de forma R1,S2,S3
- tipul II axa QRS între +30° şi – 30° , de forma R1R2 S3
- tipul III axa QRS între + 30° şi + 85°, de forma R1R2R3
- tipul IV axa QRS în jur de 90° de forma S1R2R3

ACTIVAREA VENTRICULARĂ ÎN BLOCUL (COMPLET) DE RAMURĂ DREAPTĂ

Conducerea stimulului este blocată pe ramul drept incât depolarizarea ventriculului drept intârzie. Contrar situaţiei normale, în blocul de ram drept procesul de depolarizare începe în ventriculul stâng şi sfârşeşte cu cel drept.

Ramul stâng integru asigură depolarizarea normală a septului determinând un vector orientat de la stânga la dreapta şi de sus în jos(vector 1).

În continuare se desfăşoară depolarizarea ventriculului stâng generând vectorii 2,3,4.

Către sfârşitul depolarizării stângi stimulul invadează ventriculul drept determinând forţe orientate de la stânga (electronegativă) către dreapta (electropozitivă).

Depolarizarea dreaptă se desfăşoară lent (vector 5).

Repolarizarea se desfăşoară normal.

Bucla vectocardiografică în plan frontal are o primă componentă (depolarizarea stângă) orientată către stânga şi în jos şi o a doua componentă (depolarizarea dreaptă) orientată către dreapta şi în jos.

Prin proiecţia vectorilor succesivi de depolarizare şi repolarizare pe derivaţiile bipolare se obţine aspectul electrocardiografic din blocul (complet) de ramură dreaptă.

Criterii de diagnostic ECG

Aspectul electrocardiografic decurge din proiectarea buclei pe dreptele de derivaţie: în DI depolarizarea ventriculului stâng se proiectează pozitiv în timp ce depolarizarea ventriculului drept se proiectează negativ determi-nând o undă "s" amplă, împăs-tată, iar în DIII se înregistrează o deflexiune Rr. Repolarizarea dă în plan frontal unde T normale.

Sunt prezente deci:

- unda "s" largită şi împăstată în DI şi V6 reprezentând depolarizarea lentă a ventriculului drept
- baza complexului qRs este lărgită
- morfologia complexului ventricular în "M" în V1 şi V2 cu opoziţie de fază terminală
- axa electrică a blocului de ramură dreaptă intermediară, dreaptă sau stângă.

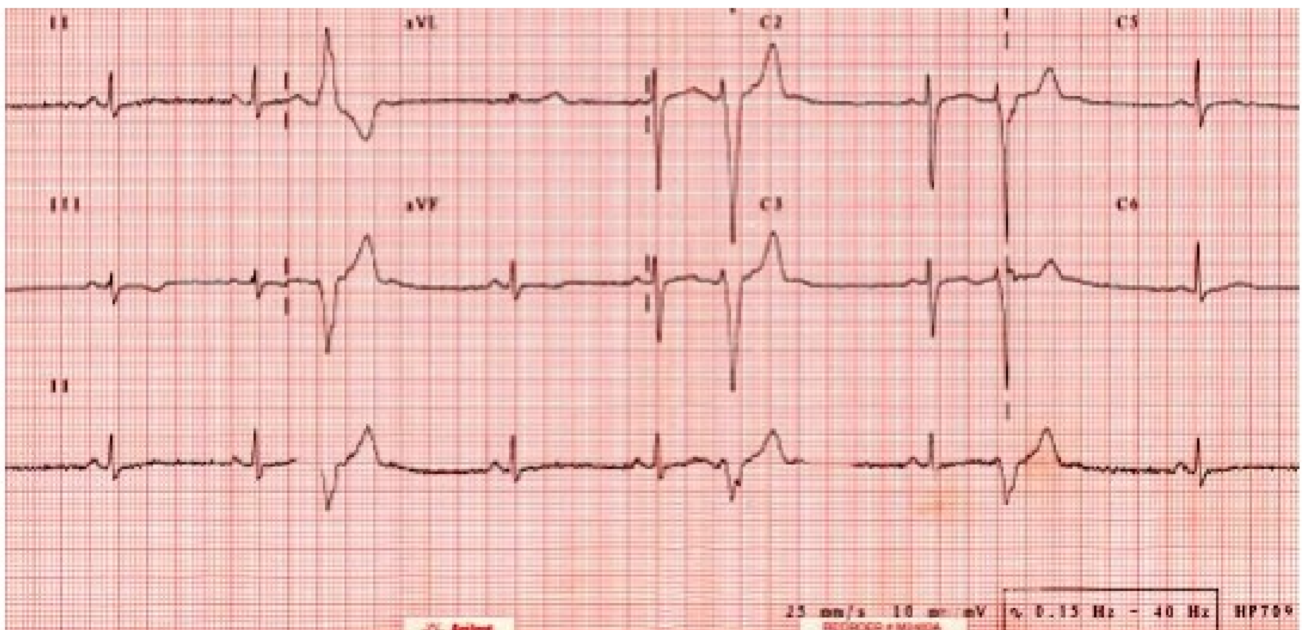


Fig. 7. Bloc de ram drept

BLOCUL INCOMPLET DE RAMURĂ STÂNGĂ

Acest tip de tulburare de conducere intraventriculară exprimă o conducere întârziată şi nu întreruptă.

Se poate produce la următoarele nivele: ramura stânga, simultan în cele două fascicule ale RS, reţeaua subendocardică a ventriculului stâng, la nivelul sinapselor cu miocardul de lucru al ventriculului stâng şi însăşi în masa miocardului de lucru a ventriculului stâng.

Criterii de diagnostic ECG

1. Întîrzierea începerii activării la nivelul feţei stângi a septului interventricular ceea ce face să se amplifice până la predominare activarea dinspre dreapta spre stânga a acestui fapt exprimat prin:

- absenţa undelor Q în derivaţiile precordiale stângi DI şi aVL

-aspect crestat sau îngroşat al porţiunii iniţiale a undei R în derivaţiile precordiale stângi şi DI.

2. Întîrzierea conducerii influxului prin întregul ventricul stâng

ce duce la:

- creşterea moderată a duratei QRS şi amplificarea sa

- când apar complexe mici, cu îngroşări în derivaţiile precordiale arată că tulburarea este în masa ventriculului stâng

- se produce o opoziţie a vectorului ST-T faţă de QRS.

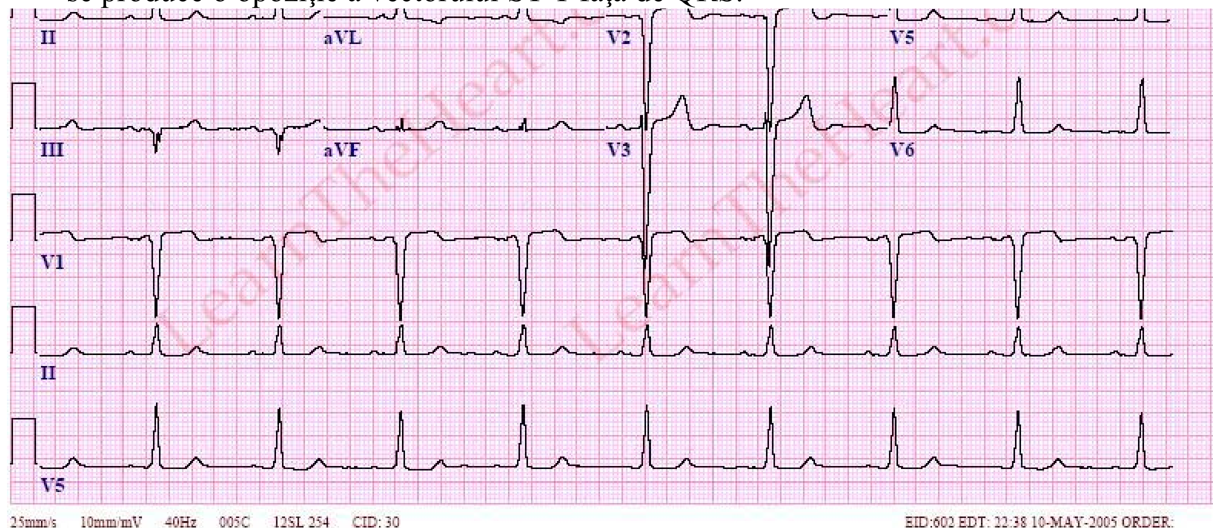


Fig. 8. Bloc incomplet de ram stâng

BLOCURILE FASCICULARE ALE RAMULUI STÂNG

(blocul fascicular anterior sau hemiblocul stâng anterior)

Electrofiziologie: ventriculul stâng este activat de stimulul condus simultan prin cele dpuă fascicule ale ramului stâng: fasciculul anterior/superior (care se distribuie la peretele anterior, superior şi lateral al ventriculului stâng) şi fasciculul posterior sau inferior care se distribuie la peretele posterior şi inferior al ventriculului stâng.

Hemiblocul stâng anterior

Blocarea stimulului, pe unul din fascicule, face ca teritoriu corespunzător hemiramului blocat să primească stimulul cu întârziere. Axa depolarizării deviază puternic spre teritoriu hemiramului blocat, care se menţine timp îndelungat electropozitiv.

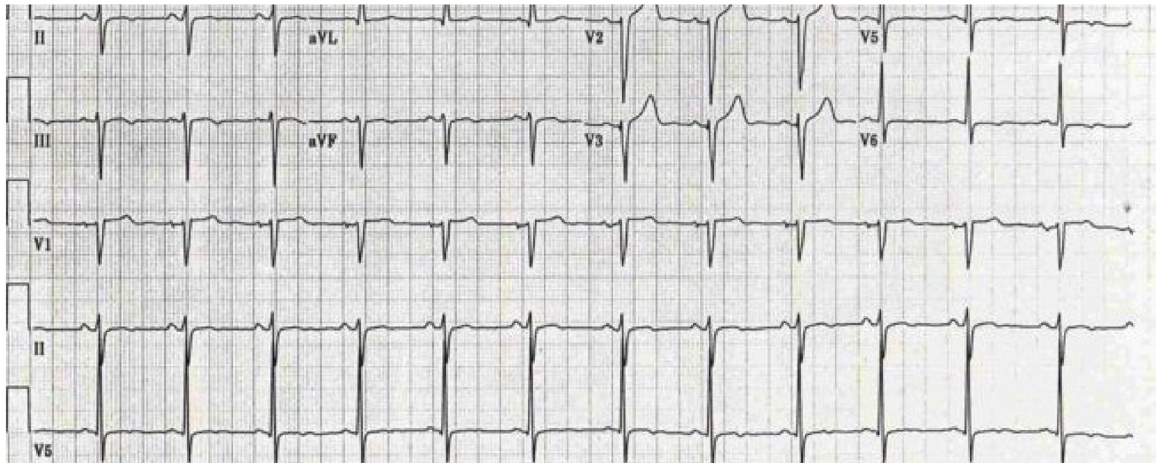


Fig. 9. Hemibloc stâng anterior

La fel se produce şi repolarizarea.

Dacă transpunem vectorii succesivi ai procesului de activare ventriculară, în tringhiul lui Einthoven şi ii proiectam pe dreptele de derivaţie aspectul electrocardiografic de hemibloc stâng anterior prezintă:

- deviere axială stângă între – 30° şi - 110° (vector 3)
- vectorul de depolarizare septală determină unda q în DI şi aVL (vector 3)
- durata complexului QRS creşte
- unda T în opoziţie cu complexul de depolarizare
- în derivaţiile membrelor: unde ample R în DI şi a VL
- aspecte RS sau rS în precordialele stângi şi aspect qrS în precordialele drepte.

<u>Hemiblocul stâng posterior</u>

În acest bloc activarea peretelui posteroinferior al ventriculului stâng se produce cu întârziere de catre stimulul sosit retrograd prin fasciculul anterior al ramului stâng (datorită blocării fasciculului posterior).

Acest fapt dirijează vectorul depolarizării septale(vectorul 1) către stânga şi în sus iar apoi în două sutimi de secundă activarea este normală (vectorul 2) pentru ca în următoarele patru sutimi de secundă forţele să se dirijeze către dreapta (vectorul 3).

Dacă transpunem cele 3 secvenţe ale depolarizării (reprezentate de vectori) în triunghiul lui Einthoven şi le proiectam pe dreptele de derivaţie se deduce aspectul electrocardiografic al hemiblocului stâng posterior:

- deviere axială dreaptă între +120° şi + 160°
- vectorul de depolarizare septală determină o undă q în DII,DIII şi aVF
- durata complexului QRS creşte
- unda T în opoziţie cu complexul de depolarizare
- în derivaţiile precordiale drepte complexe de tip rS.

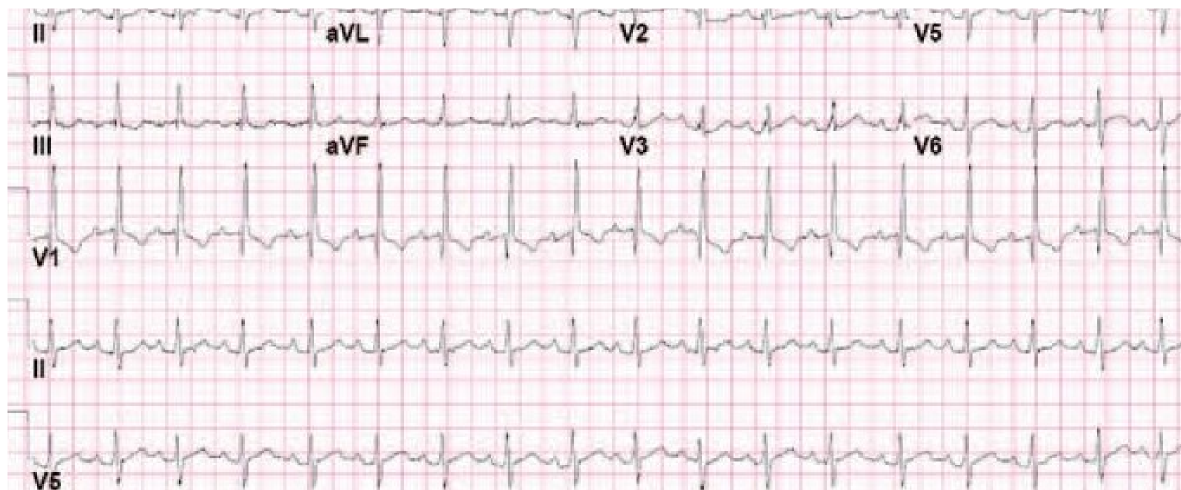


Fig. 10. Hemibloc stâng posterior

BLOCUL DE ARBORIZAŢII

Este o tulburare de conducere în reţeaua periferică Purkinje datorită unor leziuni miocardice şi în special în straturile subendocardice.

Criterii de diagnostic electrocardiografic

- durata complexului QRS mărită
- voltajul QRS în derivaţiile membrelor este foarte mic
- forma complexelor QRS este neregulată
- segmentul ST uşor subdenivelat în derivaţiile standard, în aVL şi aVF şi în derivaţiile precordiale (în special stângi)
- undele T foarte mici, lipsind opoziţia faţă de QRS

BLOCUL MINOR (INCOMPLET) DE RAMURĂ DREAPTĂ

Majoritatea datelor sugerează că în acest bloc tulburarea de conducere ar fi localizată în sistemul Purkinje distal.

Alte studii consideră că aspectul s-ar datora unei hipertrofii “focale” în ventriculul drept, la nivelul crestei supraterminale.

Criterii de diagnostic ECG

Se aseamănă cu blocul complet de ram drept diferindu-se prin unele caracteristici.

Sunt prezente:

- durata complexelor QRS este normală sau uşor crescută
- S largi şi îngroşate în DI, aVL şi V5, V6 şi unde R (R’) ample şi largi în aVR (asemănătoare cu blocul complet)
- aspectul din V1 este caracteristic:
  - prima parte a complexului ventricular este de forma rS sau rs
  - partea terminală a compleexului ventricular este pozitivă sub formă de undă r’ sau R’, nu prea ample
  - în V2 partea terminală a lui QRS devine negativă şi se vede distinct ca o proeminenţă din ramura ascendentă a lui S, ca un s’ mic, larg şi îngroşat
  - ST subdenivelat şi T negativ.

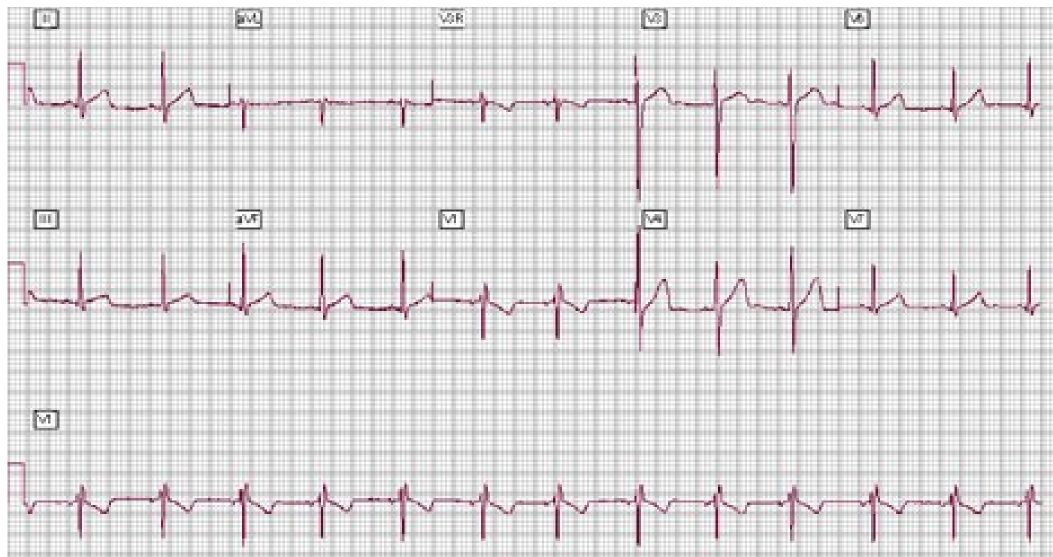


Fig. 11. Bloc minor de ram drept

Tratament

Tratamentul etiologic se adreseaza cauzei (tratamentul R.A.A., sistarea chinidinei sau digitalei, coronarodilatatoare etc). Simptomatic, în cazurile în care ritmul scade sub 35 de batai/min., Izuprel, Bronhodilatin, Aludrin, atropina, efedrina şi Nefrix. Sincopele Adams-Stokes, cand sunt rare şi nu pot fi identificate ECG, se trateaza cu izoproterenol (Bronhodilatin, Izuprel), atropina, efedrina sau Nefrix. Cand sunt frecvente, la fiecare criza se începe cu masuri de reanimare (masaj cardiac extern şi respiratie artificiala), stimulare electrica, fie prin defibrilare, fie prin implantare chirurgicala de *pacemaker*. Blocurile A-V apar de obicei în infarcte, miocardite, supradozaj digitalic, dupa antiaritmice, şi în hiperpotasemie (blocuri acute). Blocurile atrio-ventriculare cronice pot fi congenitale sau dobandite. Tratamentul se adreseaza factorilor cauzali. Blocurile de gradul I nu reclama decat supraveghere. Cele de gradul II necesita atropina i.v. 1 mg sau în perfuzie în solutie glucozata 5% sau noradrenalina perfuzie. Uneori se administrează corticoterapie. Blocurile A-V de gradul III pot benefecia de izoproterenol (Izuprel), 1-2 comprimate sublingual sau efedrina 50 mg la 4 - 6 ore; uneori Nefrix sau alt diuretic tiazidic şi sedative (fenobarbital). în cazuri extreme se administrează Adrenalina 0,5 ml din solutia de l%c, subcutanat la 8 h. Electrostimularea este un procedeu de utilitate deosebita. Stimularea electrica poate fi temporara sau permanenta, cand electrozii unui pacemaker permanent pot fi implantati în miocard sau endocavitar. Cand stimularea electrica nu este posibila - izoproterenol (Izuprel 1 - 2 mg/300 ml ser glucozat 5% sau 0,4 mg i.v.), adrenalina (4 ml l%o/l ser glucozat 5%), noradrenalina (4-8 mg/l ser glucozat 5%), metaproterenol (Alupent - 5 mg/ 300 ml ser glucozat 5%), eventual atropina, prednison. Prevenirea crizelor se face cu Izuprel (3-4 tabele sublingual), Alupent (2-3 tablete/zi), efedrina (50 mg x 3/ zi), Bronhodilatin (oral 10 mg x 3/zi).

In crizele de sindrom Adams-Stokes se administrează simpatomimetice, Izo-propilonoradrenalina, Adrenalina, Noradrenalina. Se urmareste restabilirea respiratiei prin respiratie artificiala sau respiratie „gura-la-gura", prin masaj cardiac, stimulare mecanica a cordului prin lovituri ritmice sau inteparea cordului si, în sfârşit, stimulare electrica, fie prin defibrilare, fie prin *pacemaker.*

BIBLIOGRAFIE

1. Dale Dubin. Interptretarea rapida a EKG-urilor. Ed. Medicala, 2000
2. http://www.medscape.com/viewarticle/462669
3. http://ecgblog.wordpress.com/2009/01/24/sinoatrial-block-type-ii-21-block/
4. http://www.core.org.cn/mirrors/Tufts/ocw.tufts.edu/Content/50/lecturenotes/634401/634428.htm
5. http://ocw.tufts.edu/Content/50/lecturenotes/634401/634429
6. http://www.erwize.com/EKG/Mobitz_I__Weinkebach__EKG/body_mobitz_i__weinkebach__ekg.html
7. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Left_bundle_branch_block_supraventricular_extrasystole.jpg
8. http://www.learntheheart.com/LBBB.html
9. http://www.childrenshospital.org/cfapps/mml/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1728
10. http://www.boli-medicina.com/aparatul-cardiovascular/boli/TULBURARI-IN-CONDUCEREA-STIMULILOR-BM-COM.php
11. http://ecg-experts.blogspot.com/2009/11/cardiac-conduction-system.html
12. http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_pharmacology/volume_2_number_1_50/article/iatrogenic_uneasiness_and_fast_forward_ventricular_ectopics.html
13. http://askdrwiki.com/mediawiki/index.php?title=Left_Anterior_Hemiblock
14. http://www.musculoskeletalnetwork.com/hypertension/content/article/1145425/1404927?pageNumber=7

VII.14. INSUFICIENŢA CARDIACĂ CONGESTIVĂ LA COPIL

ALINA-COSTINA LUCA, C. IORDACHE

Introducere

Insuficienţa cardiacă este un sindrom clinic caracterizat prin simptome caracteristice, semne de disfuncţie cardiaca şi răspuns favorabil la tratament specific (Grupul de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie, 1995).

Această situaţie patologică se datorează incapacităţii inimii de asigura debitul sangvin necesar satisfacerii nevoilor tisulare fără intervenţia mecanismelor compensatorii.

Clasificare

Clasificarea insuficienţei cardiace se face după diverse criterii.

Clasificarea funcţională propusă de Comitetul Asociaţiei Cardilogilor din New York (NYHA) se bazează pe evaluarea unor simtome ale insuficienţei cardiace:

Clasa I - activitate fără restricţie;

- activitatea fizică obişnuită nu produce simptome.

Clasa II - actvitatea fizică este moderat limitată;

- în repaos nu au simptome; la activitate fizică obişnuită produce simptome.

Clasa III - activitatea fizică este limitată mult;

- în repaos este asimptomatic; o activitate fizică sub cea obişnuită produce simptome.

Clasa IV - orice activitate fizică, chiar mică, accentuează simptomele;

- chiar şi în repaos sunt prezente simptome

Ghidul din 2001 al Grupului de lucru al Colegiuluui American de Cardiologie / Asociaţiei Americane de Cardiologie introduce clasificarea în patru stadii de insuficienţă cardiacă:

Stadiul A:

- cu risc important de insuficienţă cardiacă;
- fără afectarea structurală a cordului.

Stadiul B:

- cu afectare structurală a cordului;
- dar fără simptome.

Stadiul C:

- prezenţa simptomelor de insuficienţă cardiacă în contextul unor probleme structurale;
- tratamentul medical este benefic.

Stadiul D:

- boala avansează necesitând spitalizare;
- sunt necesare măsuri paleative sau transplant cardiac.

Clasificarea clinică (stângă, dreaptă, globală) se referă la creşterea presiunii venoase pulmonare, a presiunii venoase sistemice, sau în general a presiunii venoase.

Referitor la termenul de insuficienţă cardică acută acesta se referă la modalitatea evolutivă a bolii atunci când este brusc instalată şi s-a propus înlocuirea sau cu acela de edem pulmonar acut cardiogen sau şoc cardiogen de către Asociaţia Europeana de Cardiologie . Insuficienţa cardiacă cronică este forma cea mai frecventă şi este adesea întrerupta de pusee de acutizare.

Epidemiologie

La populaţia pediatrică insuficienţa cardică poate apărea de la făt şi sugar până la adolescent. Vârsta apariţiei atacului este în funcţie de cauză. Incidenţa este crescută în perioada fetală fiind cauzată de tahiaritmia supraventriculară cu sau fără defecte structurale cardice. Disfuncţia muşchiului cardiac

este cea mai frecventă cauză a insuficienţei cardiace în perioada neonatală şi este concomitentă cu sepsis-ul, hipoglicemia sau hipocalcemia; la nou-născut mai apare şi în caz de tuburări de ritm şi conducere, insuficienţă congenitală arterio-venoasă, regurgitare tricuspidiană.

Insificienţa cardiacă la copil şi adolescent este rezultatul necorectării la timp a unei malformaţii cardiace congenitale sau apare ca o complicaţie postchirurgicală. Boala reumatică a valvei mitrale sau aortice poate duce la insuficienţă cardiacă la adolescent sau adult tânar

Etiologie

Factorii cauzali determină insuficienţă cardică prin:

1. supraîncarcarea de presiune (rezistenta) ce apare când se produce obstrucţia unor structuri (stenoză aortică, coarctaţie de aortă, stenoză pulmonară) sau obstrucţia funcţională a aceloraşi căi (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă); golirea ventriculilor are nevoie de presiune crescută din partea pompei cardiace, pentru a depăşi obstruţia (obstacolul).

Aceeaşi supraîncărcare de presiune este produsă şi de hipertensiunea arterială sistemică şi pulmonară.

2. supraîncărcarea de volum care apare când datorită unor regurgitări valvulare (mitrală, tricuspidiană) sau şunturi stânga-dreapta importante (DSA, DSV, PCA) sau dreapta-stânga (TVM, AT) pompa cardică trebuie să manipueleze o cantitate mai mare de sânge; la fel se produce supraîncărcarea de volum în transfuziile masive.

Aceeaşi supraîncărcare de volum se produce şi atunci când intoarecerea venoasă este crescută (tireotoxicoză, anemii cronice, fistule arteriovenoase).

3. alterearea intrinsecă a contractilităţii miocardului (prin inflamaţie, toxice, factori nutriţionali, metabolici sau fizici, ischemie etc) produce iniţial o disfuncţiei sistolică; funcţia diastolică fiind normală, codrul se dilată ducând la o scădere a complianţei. Se instalează treptat o disfunţie mixtă sistolică şi diastolică.

4. reducerea umplerii ventriculare se mai poate produce în alterări ale miocardului (hipertrofie), endocardului (fibroelastoză), pericardului (tamponada, constricţie pericardică); umplerea deficitară poate apărea în tumori intracardiace (mixoame, trombi) precum şi în obstrucţia orificiilor atrioventriculare (stenoza mitrală, stenoza tricuspidiană).

Deficitul de umplere poate să apară în tahiaritmiile severe când scurtarea diastolei produce insuficienţă cardiacă prin umplere dificilă a ventriculilor.

Pot exista şi cauze combinate ce duc la apariţia insuficienţei cardiace.

Unii autori prezintă o listă de 79 boli şi condiţii ce cauzează insuficienţa cardiacă, mai importante fiind:

La făt:

- malformaţii arteriovenoase (anevrismul venei Galen, anevrism hepatic, fistula arterei cubclaviculare, etc);
- tahicardie supraventricularã;
- tahicardie ventricularã;
- bloc complet atrioventricular;
- anemii severe (hipoplasticã, hemoliticã, indusã de virusuri, transfuzii materno-fetale, incompatibilitãţi Rh);
- leziuni ale valvelor atrioventriculare ce produc regurgitãri (canal atrioventricular, boala Ebstein)

La prematuri:

- supraîncãrcãri lichidiene de volum (canal arterial patent, trunchi arterial comun, fereastrã aortopulmonarã, defect septal ventricular larg, canal atrioventricular, etc);
- supraîncarcare de presiune (stenoza ortei, coarctaţia aortei);
- cord pulmonar produs de displazia bronhopulmonarã.

La nou-născut la termen:

- afectarea miocardicã prin asfixie severã, sepsis, hipoglicemie, acidozã, infecţii (cel mai frecvent miocardite virale;
- malformaţii arteriovenoase (vena lui Galen, hepatice);
- leziuni obstructive ale cordului stãng: sindromul inimii stângi hipoplazice, stenoza aortei, coarctaţie de aortã);
- leziuni ce produc şunt important la nivelul marilor vase (duct arterial patent, trunchi arterial comun, fereastrã aortopulmonarã) precum şi leziuni care produc şunt important la nivel ventrcilar (defect septal ventricular, ventricul unic cu stenoza pulmonarã, trunchi arterial comun);
- leziuni la nivelul valvelor tricuspide şi pulmonare ce determinã supraîncãrcare circulatorie.

În perioada 0 – 1 luni dau insuficienţã cardiacã:
- în I saptãmânã: PCA, hipoplazia cordului stâng, stenozele aortice şi pulmonare;
- în perioada I –IV sãptãmâni: stenoza aorticã, coarctaţia aortei, DSV, PCA, fereastrã aorto-pulmonarã, TAC, transpoziţie vase mari (şi DSV), ventricul unic, intoarcere venoasã pulmonarã anormalã totalã, ventricul unic.

La sugar dau insuficienţã cardiacã:
- afectarea miocardicã: miocardite (virale), cardiomiopatiile metabolice, fibroelastoza endocardicã;
- anomalii coronariene / anomalie de origine ale arterei coronare stângi, sau leziuni coronariene dobândite (boala Kawasaki);
- malformaţii congenitale de cord: DSV, PCA, TAC, fereastra aoro-pulmonarã, ventricul unic, canal atrioventricular;
- tulburãri de ritm: TPSV, tahicardie ventricularã, disfuncţia nodulului sinusal;
- hipertensiunea arterialã acutã (din sindromul hemolitic – uremic).

La copil şi adolescent
- afectarea miocardicã: fibroelastoza endocardicã, miocardite acute, tireotoxicoza, cardiomiopatia antraciclinicã şi secundarã chimioterapiei, cardiomiopatiile (dilatative, hipertrofice);
- HTA acutã severã;
- Endocardita infecţiosa.

<u>N.C. Joshi Heart Failure în chikdren – Pediatric</u>

Malformaţiile congenitale de cord ce cauzează insuficienţă cardiacă în funcţie de vârstă sunt:
- 0 – 1 sãptãmâni: atrezie aorticã, transpoziţia de vase mari (TVM), coarctaţie de aortã.
- 1 saptãmânã – 1 lunã: coarctaţia de aortã, TVM, fibroelastoza endocardicã.
- 1 lunã – 2 luni: TVM, fibroelastoza endocardicã.
- 2 luni – 3 luni: coarctaţia de aortã, retur venos pulmonar anormal total.
- 3 luni – 6 luni: DSV.
- 6 luni – 12 luni: DSV, DSA (ostium primum).
- dupã primul an: cardiomiopatiile, aritmiile, miocardit viralã, cardita reumatismalã acutã.

Fiziopatologie

Disfuncţia majoră în insuficienţa cardiacă este reprezentată de diminuarea performanţei miocardice cu reducerea debitului cardiac. Performanţa miocardică este determinată de interrelaţia între 4 parametri fiziologici: frecvenţa cardiacă, presarcina, postsarcina şi contractilitatea miocardică.

Frecvenţa cardiacă

Debitul cardiac = frecvenţa cardiacă X debitul sistolic (volum/bătaie). Frecvenţa cardiacă este implicată în producerea insuficienţei cardiace în tahiaritmii când scurtarea diastolei duce la umplere deficitară. Pe seama diastazei - perioda dintre protodiastolă şi telediastolă (din timpul sistolei atriale), tahicardia afectează mai puţin volumul diastolic şi deci debitul cardiac creşte eficient intr-o anumită măsură.

<u>Presarcina</u> reprezintă tensiunea parietală la care este supus muşchiul ventricular la sfârşitul siastolei. Ea se estimează prin volummul telediastolic aflat sub controlul presiunii telediastolice

(dependenţa de volumul sangvin circulant şi întoarcerea venoasă) şi sub controlul complianţei ventriculare.

Creşterea sau scăderea presarcinii pot duce la insuficienţă cardiaca.

O creştere moderată a presarcinii duce la creşterea volumelor telediastolic şi deci a volumului de ejecţie sistolic; când creşterea presarcinii se produce rapid apare hipoxemie, stază şi edem acut.

Cel mai frecvent insuficienţa cardiacă prin creşterea presarcinii se produce la nou-născut şi sugar când fie o supraîncărcare volumetrică, fie un shunt stânga-dreapta sau diverse regurgitări (atrioventriculare, aortică) duc la creşterea volumului telediastolic.

Postsarcina reprezintă tensiunea parietală dezvoltată de contracţia ventriculară în timpul sistolei pentru a trimite în aortă volumul de ejecţie corespunzător. Rezistenţa la scurgerea sângelui în aval de ventricul este în relaţie cu rezistenţa arterială periferică şi impedanţa aortică; impedanţa aortică, la rândul său, depinde de complianţa vaselor mari şi de rezistenţa arteriolară.

Aceste rezistenţe impreună cu debitul cardiac determină presiunea arterială sistemică; aceasta împreună cu suprafaţa ventriculului este responsabilă de tensiunea parietală sistoclică sau postsarcina.

Creşterea sau scăderea postsarcinii pot duce la insuficienţa cardiacă.

O creştere a postsarcinii se produce în caz de stenoză valvulară aortică (obstacol în amonte de coronare) care duce la creşterea presiunii ventriculare, fără a creşte şi perfizia coronară, şi deci oxigenarea miocardică este tulburată.

În general creşterea postsarcinii are loc în toate situaţiile ce produc hipertensiunea arteială.

Contractilitatea este o funcţie intrinsecă a miocardului de a genera presiune. Scăderea contractilităţii poate duce la o insuficienţă cardiacă deoarece creşte columul telediastolic şi scade volumul de ejectie sistolic; aşa se întâmplă în cardiomiopatii diverse sau în caz de ischemie miocardică.

Mecanismele compensatorii ale scăderii debitului cardiac

Variaţi factori acţionează asupra unuia sau mai multor parametri determinanţi ai debitului cardiac (frecvenţă cardiacă, presarcină, postsarcină şi contractilitate) ducând la scăderea acestuia.

Scăderea debitului cardiac activează mecanisme compensatorii: cardiace (A) sau extracardiace (B).

A. Mecanisme compensatorii cardiace

Dilataţia (meacnismul diastolic) se face cu preţul creşterii tensiunii parietale (presarcinii) prin creşterea volumului de sânge telediastolic şi a presiunii în VS şi în VD. Dar, creşterea tensiunii parietale determină creşterea consumului de O2 miocardic ceea ce reprezintă o limitare a mecanismului compensator diastolic (mecanismul Frank – Starling).

Still 2D transthoracic echocardiogram image from the apical 4 chamber view. This demonstrates a thickened myocardium, left ventricular hypertrophy and right heart dilatation.

Hipertrofia: când un ventricul este supus unui stres mecanic (supraîncarcarea de presiune sau volum) muşchiul cardiac răspunde prin hipertrofie. În caz de supraîncarcarea de presiune a ventriculului (exemplu hipertensiune) pentru depăşirea obstacolului trebuie să crească presiunea intraventriculară şi implicit tensiunea parietală ventriculară; reducerea la normal a tensiunii parietale se realizează prin hipertrofia concentrică (dezvoltarea de sarcomere în paralel).

În caz de supraîncărcare de volum a ventriculului (exemplu insuficienţe valvulare, şunturi) iniţial se produce o dilatare a cavităţii ce determină ulterior creşterea tensiunii parietale cu hipertrofie excentrică (dispunerea de sarcomere în serie).

Tahicardia: creşterea activării simpatice din insuficienţa cardiacă duce la tahicardie ca mod rapid de compensare a scăderii debitului cardiac; activarea simpatică în insuficienţa cardiacă se produce prin distensia atrială (în primul rând drepte) (reflexul Bainbridge) şi prin stimularea baroreceptorilor din vasele mari.

O menţiune specială trebuie facută în legătură cu valorile mari ale frecvenţei cardiace care duc la scurtarea diastolei şi în final duc la scăderea debitului cardiac – este aşa numita tahicardie critică.

S-a inregistrat un traseu cu o tahicardie cu complexe QRS largi, aproximativ 140-150/min., polimorfa, cu alternanta axului electric. Era de ajutor prima parte a traseului, care a fost etichetata ca

fiind tahicardie ventriculară, intrucat concordanta negativa nu suporta alta explicatie. Din acest motiv, diagnosticul initial al echipei de garda a fost acela de tahicardie ventriculară polimorfa.

B. Mecanismele compensatorii extracardiace

C. Mecanismele compensatorii neuroendocrine: scăderea debitului cardiac determină activarea unor mecanisme compensatorii neuroendocrine care sunt utile în primele stadii ale insuficienţei cardiace pentru ca ulterior să întreţină un cerc vicios urmat de o agravare a bolii în absenţa unei terapii adecvate. Activarea neuroendocrina duce la vasoconstricţie sistemică (creşterea postsarcinii) şi vasoconstricţie în teritoriul venos (creşterea presarcinii); terapia cu vasodilatatoare şi inhibitori ai enzimei de conversie reduce efectele compensatorii excesive ale acestor mecanisme.

Retenţia de sare şi apa

Scăderea debitului cardiac duce la scăderea debitului renal cu consecinţe asupra retenţiei de sodiu (renină → angiotensină → aldosteron → creşterea schimbului sodiu – potasiu) şi asupra retenţiei de apă (retenţia de sodiu → stimulează secreţia de hormon antidiuretic).

Adaptarea circulaţiei periferice

Menţinerea echilibrului circulator în insuficienţa cardiacă se realizează prin redistribuirea debitului cardiac către unele organe în dezvoltarea acestora: scade fluxul sangvin cutanat, renal şi creşte debitul sangvin cerebral şi coronar.

O formă particulară de insuficienţă cardiacă este cea întâlnită în caz de anemii, tireotoxicoze, fistule arteriovenoase când la început scad rezistenţele vasculare periferice şi postsarcina creşte contractilitatea pentru ca în evoluție performanţa cardiacă şi deci debitul cardiac să scadă.

Tablou clinic

Din punct de vedere clinic şi utilă didactic este clasificarea în: insuficienţa cardiacă stângă, dreaptă şi globală.

<u>Insuficienţa cardiacă stângă</u> este consecinţa stazei retrograde la nivelul circulaţiei pulmonare; simptomul dominant este dispneea care poate fi de mai multe grade: de efort (iniţială, ce foloseşte la clasificarea NYHA etc), de repaos (ce poate fipermanentă sau paroxistică), dispneea paroxistică (astmul cardiac) şi forma severă: edem pulmonar acut.

Alte simptome ale insuficienţei cardiace stângi sunt: tahipneea, tusea spastică (neproductivă, datorată edemului bronşic sau interstiţial), hemoptizia (produsă prin efracţie vasculară sitemică – bronşică – sau pulmonară), wheezing, voce răgușită (bitonală, produsă de compresia nervului recurent stâng de către artera pulmonară uneori mult dilatată).

Examenul obiectiv relevă: tahicardie (iniţial efect compensator, iar creşterea alurii cardiace duce la scurtarea diastolei şi implicit la scăderea debitului cardiac), ritmul de galop (datorat creşterii fluxului prin valvele atrioventriculare), raluri de stază (datorate stazei pulmonare), astenie şi fatigabilitate (datorate scăderii debitului cardiac şi a unei perfuzii musculare insuficiente), transpiraţii abundente (simpatice), falimentul creşterii

<u>Insuficienţa cardică dreaptă</u> este consecinţa stazei retrograde la nivelul circulaţiei sitemice; simptomele principale apar la nivelul digestiv.

Hepatomegalia (semn de congestie venoasă sistemică) este precoce şi constantă; se poate însoţi de insuficienţa valvei tricuspide (adesea funcţională), constricţia pericardică şi întoarcerea venoasă pulmonară.

Computed tomography (CT) of the abdomen demonstrating hepatomegaly

Turgescenţa venoasă (iniţial la nivelul jugularelor) şi refluxul hepato-jugular sunt greu de evidenţiat la sugar şi copilul mic.

Edemele (generalizate, declive) explică creşterea inexplicabilă în greutate sunt semne ale stazei sistemice alături de revărsatele lichidiene (ascită, hidrotorax, hidropericard (anasarca)); secundar stazei hepatice apare subicter sau icter.

Congestia venoasă gastrointestinală determină balonări postprandiale, anorexie, greaţă, vărsături. Scăderea debitului cardiac determină hiperfuncţie catecolaminică cu transpiraţii profuze.

Mai pot fi prezente oliguria cu densitate crescută, proteinurie redusă cu sau fără hematurie microscopică, aspecte care dispar odată cu ameliorarea insuficienţei cardiace.

Datorită stazei cerebrale şi scăderii debitului cerebral se produce hipoxie şi hipercapnie cu producerea unor tulburări nervoase: astenie, cefalee, agitaţie, ameţeli, stări confuze, insomnie nocturnă şi somnolenţă diurnă.

La examenul aparatului cardiomuscular sunt prezente semne de perturbarea activităţii pompei cardiace. Cardiomegalia este prezentă; şocul apexian este deplasat în jos şi spre stânga, uneori bombând hemitoracele stâng (în caz de MMC). Când este mărit cordul drept sunt prezente pulsaţii epigastrice (semnul Harzer) prin dilatarea ventriculului drept.

Adesea sunt prezente: hipotensiunea arterială, tahicardia (ca mecanism compensator în anumite limite: prin reducerea diastolei poate scădea debitul cardiac şi tulbura circulaţia coronariană). Se mai întâlnesc: tulburări de ritm (ritm de galop presistolic (zg. IV) sau protodiastolic (zg III). Insuficienţa tricuspidiană funcţională dă un suflu sistolic prin dilatarea inelului valvular.

Insuficienţa cardiacă globală

A. Insuficienta cardiacă globală asociază semnele şi simptomele ambelor (stângă şi dreaptă); iniţial apar semnele insuficienţei stângi şi apoi cedând şi ventriculul drept se instalează forma globală deboală.

- Forme clinice particulare de insuficienţã cardiacã:
- Nou-nãscutul şi sugarul cu insuficienţã cardiacã prezintã o serie de particularitãţi.
- Dificultãţi de alimentaţie: supt prelungit, asociat cu tahipnee şi adoarme obosit; în consecinţã se distrofiazã rapid, transpiraţii (discordant faţã de temperatura ambietalã şi cuîmbrãcãmintea;
- Tahicardie
- Tahipnee / afectând funcţia ventilatorie cu tiraj intercostal şi bãtãi ale aripilor nasului;
- Hepatomegalie importantã;
- Retenţie hidrosalinã cu creştere paradoxalã în greutate în discordanţã cu starea generalã alteratã;
- Turgescenţa jugularã şi refluzul hepato-jugular greu vizibile datoritã gâtului scurt şi dificultãţii de a obţine relaxarea;
- Pulsul este slab perceptibil, uneori alterant sau paradoxal;
- Valorile tensiunii arteriale saunt mici;
- Wheezing moderat prin compresiunea cãilor aeriene de cãtre cord, vasele pulmonare dilatate sau prin edem pulmonar;
- Tulburãri de ritm (galop protodiastolic sau presistolic) şi sufluri sistolice de insuficienţã tricuspidianã sau mitralã funcţionalã.

B. Insuficienţa cardiacă acută (congestivă) se referă la instalarea bruscă, zgomotoasă şi severă a unei simptomatologii datorată creşterii presiunii venoase pulmonare (insuficienţa cardiacă stângă) sau a presiunii venoase sistemice (insuficienţa cardiacă dreaptă); apare ca prima manifestare la un copil fără suferinţă cardiacă sau poate apare printr-o decompensare acută a unei insuficienţe cardiace cronice.

C. Insuficienţa cardiacă cronică este forma de boală bine tolerată, tratată, adesea asimptomatică, mecanismele compensatorii sunt eficiente; se decompensează acut prin: sistarea tratamentului, infecţii intercurente, eforturi fizice mari, tulburări de ritm, etc.

D. Insuficienţă cardiacă sistolică

Perturbarea econtractilităţii miocardice detrmină reducerea funcţiei sistolice a ventriculului stâng şi în final scăderea debitului cardiac; se asociază frecvent şi perturbarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng

E. Insuficienţa cardiacă diastolică

Perturbarea relaxării ventriculare în diastolă şi a umplerii ventriculului stâng duce în final la creşterea presiunilor în capilarele pulmonare.

Se caracterizează prin semne clinice de insuficienţă cardiacă şi evidenţierea echocardio-grafică a tulburărilor de relaxare (flux mitral: raport E/A<1), valori scăzute a funcţiei ventriculului stâng (FE>45-50%) şi tulburări de complianţă a ventriculului stâng (raport E/A >3).

Investigaţii paraclinice

1.Explorările biochimice: scăderea hematocri-tului (secundar hemodiluţiei), modificări electrolitice (hiponatremie secundar retenţiei apei şi diureticelor, hipokalemie – secundar utilizării diureticelor tiazidice sau de ansă, hiperkalcemie – secundar acidozei sau asocierii spironolactonei cu inhibitorii enzimei de conversie). Astrup-ul evidenţiază în formele severe acidoza respiratorie sau mixtă.

2. Stază asupra viscerelor determină**:** la nivelul ficatului (bilirubina şi transaminazele crescute), la nivelul rinichilor (retenţie azotată – creşterea ureei şi creatininei).

3. Determinarea presiunii venoase centrale permite evidenţierea stazei sistemice; poziţionarea cateterului se face într-o venă centrală sau în atriul drept iar măsurarea se face cu ajutorul manometrului Claude. Valorile variază în funcţie de mecanismul de producere şi de severitatea insuficienţei cardiace. Socul cardiogenic necesită o monitorizare continuă a presiunii venoase centrale.

4. Determinarea concentraţiei serice a peptidului natriuretic tip B permite diferenţierea dispneei de natura cardiacă de alte cauze de dispnee. Acest peptid este eliberat de creşterea tensiunii la nivelul pereţilor ventriculari la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Acest BNP poate depista insuficienţa cardiacă în stadiul asimptomatic precum şi pentru a a aprecia prognosticul pacientului cu insuficienţă cardiacă.

5. Explorările sângerânde – cateterismul cardiac este necesar pentru aprecierea de presiuni şi debite prioritare la funcţia ventriculară.

6. Examenul radiologic cardio- pulmonar permite precizarea gradului cardiomegaliei, aspectul siluetei (apreciind camerele mărite) şi motilitatea cardiacă.

De asemenea permite aprecierea stazei pulmonare prin evidenţierea iniţial a accentuării desenului (datorat dilatării venelor centrale), ulterior imaginii reticulare şi linii Kerley A şi B (datorate edemului intersitiţial) şi în final opacităţii alveolare confluente (datorate edemului pulmonar).

7. Electrocardiograma nu ne oferă date specifice pentru insuficienţa cardiacă însă permite depistarea unor factori cauzali si/sau precipitanţi. Se pun în evidenţă modificări cum ar fi: hipertrofii arteriale şi/sau ventriculare; de asemenea se depistează factori precipitanţi ai insuficienţei cardiace: tulburări de ritm/conducere, microvoltaj QRS, subdenivelări de segment ST şi cu totul excepţional la copil modificări EKG (incluziv unda Q) ce obiectivează leziuni ischemice miocardice. Aspectul electrocardiografic ne permite să urmărim tratamentul insuficienţei cardiace.

8. Ecocardiografia permite aprecierea dimensiunilor cavităţilor cordului, volumelor acestora şi grosimii pereţilor. De asemenea ne permite să apreciem diametru sistolic şi diastolic al ventriculului stâng şi totodata să apreciem funcţia sistolică prin calcularea fracţiei de scurtare (normal 28-40%), fracţiei de scurtare (normal 55-65%), timpul de preejecţie (40%); de asemenea permite aprecierea funcţiei diastolice a VS.

Metoda Doppler permite aprecierea insuficienţei mitrale şi/sau tricuspidiene.

Aprecierea ecocardiografică în dinamică poate aprecia eficienţa terapiei aplicate.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe anamneză, examen clinic şi investigaţiile paraclinice; trebuie să mai cuprindă: forma clinică, încadrarea funcţională şi să fie precizaţi factorii precipitanţi: de origine cardiacă sau extracardiacă.

După NYHA

Clasa I - activitate fără restricţie;

- activitatea fizică obişnuită nu produce simptome.

Clasa II - actvitatea fizică este moderat limitată;

- în repaos nu au simptome; la activitate fizică obişnuită produce simptome.

Clasa III - activitatea fizică este limitată mult;

- în repaos este asimptomatic; o activitate fizică sub cea obişnuită produce simptome.

Clasa IV - orice activitate fizică, chiar mică, accentuează simptomele;

- chiar şi în repaos sunt prezente simptome.

După Killip

Stadiul I – absenţa semnelor clinico-radiologice;

Stadiul II – jugulare turgescente / ritm de galop / raluri crepitante, radiografia cardiotoracică relevă edem pulmonar moderat ;

Stadiul III – semne de insuficienţă cardiacă severă cu edem pulmonar sever

Stadiul IV – soc cardiogen.

Diagnostic diferenţial se face cu:

Nou – născut: sepsis, afectări ale SNC, tulburări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie).

Sugar: pneumopatii despneizante (bronşiolite)

După vârsta de 1 an: criza de astm bronşic, crizele anoxice din tetralogia Fallot, suferinţe abdominale asociate cu hepatomegalie, glomerulonefrită acută (se asociază hipertensiunea arterială), pericardita (cu sau fără tamponadă).

Tratament

Măsuri generale

- repaus la pat în poziþie semiºezândã, la nevoie sedare cu: Diazepam, Fenobarbital
- evitarea manipulãrii excesive
- evitarea pierderii de cãldura sau a supraâncalzirii
- oxigenoterapie când S_a0_2 < 90%
- lichide: iv maxim 50 ml/kg/zi; po maxim 100 ml/kg/zi
- (sugar) ºi 40 ml/kg/zi (copil)
- limitarea aportului de sodiu la 0,5 g NaCl/zi
- aport suplimentar de potasiu 2-3 mEq/kg/zi
- corectarea tulburãrilor hidroeîectrolitice ºi acido-bazice
- corectarea anemiei (Ht<20% sau Hb<8 g%) cu masa eritrocitarã (sânge izogrup, izoRh) 5-10 ml/kg

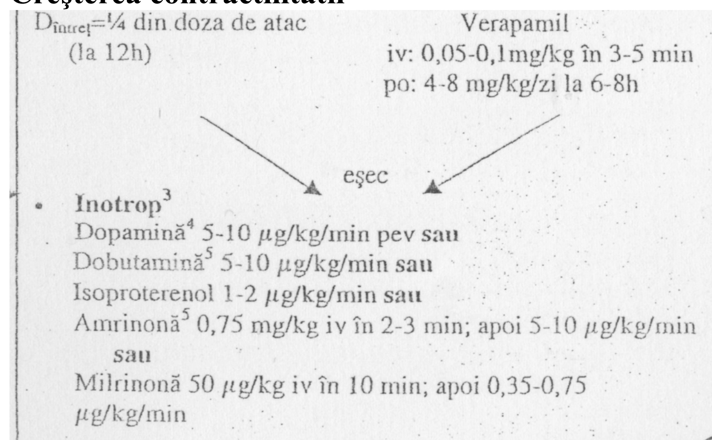
Scăderea presarcinii

- Furosemid 1-2 mg/kg iv sau im; se poate repeta la 2-3h, de 2-3 ori, maxim 3-4 mg/kg/zi
- ± Spironolactonã 2-3 mg/kg/zi po

Scăderea postsarcini

- vasodilatatoare[6]: Nitroprusiat de sodiu 1-10 /µg/kg/min
- maxim 12-15/ig/kg/min sau
- Captopril 0,5-6 mg/kg/zi po Ia 6-8h

Creşterea contractilitătii


$D_{întreț}$=¼ din doza de atac (la 12h)

Verapamil
iv: 0,05-0,1mg/kg în 3-5 min
po: 4-8 mg/kg/zi la 6-8h

eşec

- Inotrop[3]
  Dopamină[4] 5-10 µg/kg/min pev sau
  Dobutamină[5] 5-10 µg/kg/min sau
  Isoproterenol 1-2 µg/kg/min sau
  Amrinonă[5] 0,75 mg/kg iv în 2-3 min; apoi 5-10 µg/kg/min sau
  Milrinonă 50 µg/kg iv în 10 min; apoi 0,35-0,75 µg/kg/min

Masuri speciale

- antibiotice antiaritmice
- toracocenteză (epanºament pleu

- ral) paracenteză (ascită)
- dializã
- transplant cardiac

Tratament etiologic

- chirurgical în malformaþii congenitale de cord
- corticoterapie ºi heparinoterapie în miocardite
- antibiotice în endocardite
- antihipertensive în HTA

VII.15.1. ŞOCUL CARDIOGENIC LA COPIL

ALINA-COSTINA LUCA, C. IORDACHE

Introducere

Socul cardiogenic este o complicatie majora a unor boli cardiace acute sau cronice. Socul cardiogenic presupune perfuzie tisulara inadecvata ce rezulta din disfuncţia miocardica şi duce adesea la insuficienta cardiaca. Definitia clinica a socului cardiogenic este: debit cardiac scăzut în prezenta hipoxiei tisulare şi a unui volum intravascular adecvat. Criteriile hemodinamice de diagnostic sunt: hipotensiune (tensiune arterială sistolica sub 90 mm Hg, cel puţin 30 minute) şi index cardiac scăzut (<2.2 L/min/m^2) în prezenta presiunii capilare pulmonare crescute (>15 mm Hg). (1)

Semne de hipoperfuzie tisulara: oligurie, cianoza, extremitati reci, status mental alterat. Aceste semne de obicei persista şi dupa corectarea hipovolemiei, acidozei, aritmiei sau hipoxiei daca acestea existau.

Cauze

Cauzele socului cardiogen includ: ischemie miocardica- rara la copil, insuficienta cardiaca congestiva, miocardita acuta, aritmii sustinute, rupturi valvulare, decompenarea cardiomiopatiilor de diferite etiologii, tamponada cardiaca, sepsisul, unele intoxicatii. Socul cardiogenic este în general asociat cu pierderea a mai mult de 40% din masa miocardului ventriculului stâng.

Fiziopatologie

Socul cardiogenic este caracterizat de disfuncţie sistolica şi diastolică. Scăderea perfuziei coronare şi nevoia miocardica crescuta de oxigen formeaza un cerv vicios care agraveaza starea clinica a pacientului. Ischemia scade coplianta miocardica, crescand presiunea de umplere a ventriculului stâng,ceea ce poate duce la edem pulmonar şi hipoxie. Hipoperfuzia tisulara, cu hipoxie celulara subiacenta cauzeaza glicoliza anaeroba, cu acumulare de acid lactic şi acidoza intracelulara. Principala anomalie mecanica în socul cardiogen este: curba volum-presiune telesistolica a ventriculului stâng este deviata la dreapta din cauza reducerii contractiliatii. Astfel, volumul telesistolic este mult crescut, iar volumul-bataie este scăzut. Presiunea telediastolică este şi ea crescuta. Perfuzia sistemica este compromisa, ceea ce duce la metabolism anaerob. Apare ulteriorr stimularea simpatica, aceasta ducand la retentie renala de fluide, crescand astfel presarcina ventriculului stâng.

Mortalitate

Rata mortalitatii variaza între 56 şi 67%.

Examen fizic

Tegumentele sunt reci şi cianotice, pulsul periferic este slab, rapid şi poate fi neregulat; distensia jugularelor, edemele periferice şi ralurile pulmonare sunt frecvente, dar nu obligatorii. Zgomotele cardiace sunt asurzite; pot fi audibile zgomotul 3 şi 4. statusul mental este alterat, pacientul este oliguric; pot fi azite sufluri de regurgitare mitrala sau defect septal ventricular. Se asociaza frecvent hepatomegalia

Diagnostic diferential

Infarct miocardic, ruptura de miocard, miocardita, embolie pulmonară, edem pulmonar, soc septic,soc distributiv, soc hemoragic.

Din punct de vedere terapeutic, este esentiala diferentierea între socul cardiogenic şi cel necardiogenic. Socul cardiogenic este relativ rar în afara perioadei de nou-născut şi la pacienţi fara malformaţii congenitale de cord cunoscute.

Atunci cand clinicianul suspecteaza un soc cardiogenic la copil, acesta nu trebuie sa considere copilul un adult în miniatura, deoarece capul copilului este mai mare comparativ cu restul corpului,

membrele sunt mai scurte, gatul este mai scurt şi mai gros, iar tesutul adipos abdominal este mai slab reprezentat; de aceea, este mai uşor de estimat hepatomegalia decat distensia jugulara la copil.

Diagnostic pozitiv

1. Profil biochimic: dozarea electrolitilor, ureei, creatininei, bilrubinei, TGO, TGP, LDH.
2. Efectuarea hemoleucogramei: exclude anemia, leucocitoza orienteaza spre o infectie subiacenta, trombocitopenia poate indica o coagulopatie.
3. Dozarea enzimelor cardiace: creatin-kinaza (CPK) şi fractiunile ei, troponinele, mioglobina. CPK are specificitate crescuta, dar poate fi fals-crescuta la pacienţii cu miopatie, hipotiroidism, insuficienta renala sau leziuni ale musculaturii scheletice. Eliberarea şi metabolizarea mioglobinei sunt rapide.
4. Troponinele cardiace T şi I sunt larg folosite în diagnosticarea leziunilor miocardice. Creşterea troponinelor în absenta semnelor clinice de ischemie miocardica orienteaza spre diagnosticul de miocardita.
5. Dozarea gazelor arteriale. Valorile gazelor arteriale este un marker al homeostaziei.
6. Dozarea deficitului de baze. Un deficit de baze de +/- 3 mmol/l se coreleaza cu severitatea socului.
7. Masuratorile seriate ale valorilor de acid lactic au valoare prognostica.
8. Ecocardiografia poate stabili cauza socului cardiogen. Aceasta ofera informatii despre funcţia sistolica şi diastolică sistemica şi regionala, poate diagnostica ruptura de muşchi papilar, defectul septal ventricular, ruptura de miocard, tamponada pericardica
9. Radiografia toracică: largirea mediastinului poate indica disectia de aorta, se poate diagnostica pneumotoraxul sub presiune sau pneumomediastinul, poate fi vizibila o silueta cardiaca de dimensiuni crescute, se pot evidentia semnele radiologice de insuficienta ventriculară stânga: edem pulmonar interstitial, largirea umbrelor hilare, prezenta liniilor Kerley tip B, cardiomegalie, efuziuni pleurale bilaterale, edem alveolar.
10. Electrocardiograma: poate diagnostica ischemia miocardica şi infarctul miocardic.
11. Monitorizare hemodinamica invaziva: cateterizare Swan-Ganz- folositoare pentru excluderea altor cauze de soc:hemoragic, obstructiv sau septic.
12. Coronarografie-uneori necesara pentru evaluarea anatomiei arterelor coronare şi evaluarea nevoii de revascularizare rapida.

Un cateter arterial plasat în artera pulmonară poate fi util pentru monitorizarea indexului cardiac. Indexul cardiac normal la copil este 3.5-5.5 L/min/m^2. monitorizarea modificarilor indexului cardiac în paralel cu monitorizarea volumului intrevascular şi a dozelor de medicamente cardiotonice administrate pot ghida şi optimiza terapia.

Masuratoarea presiunii venoase centrale şi a presiunii de umplere capilara pulmonară pot ghida, de asemenea, terapia. Aceste masuratori reflecta volumul intravascular, dar şi funcţia şi complianta ventriculară. Valoarea normala a presiunii venoase centrale la copil este de 1-3 cm H_2 O.Presiuni mai mari de 10 cm H_2O reflecta supraincarcarea de volum sau lipsa de complianta a inimii drepte. Aceleasi afirmatii sunt valabile şi pentru relatia dintre complianta atrila stânga şi presiunii de umplere capilara pulmonară.

Tratament

Managementul initial include reechilibrare hidroelectrolitica pentru a corecta hipovolemia şi hipotensiunea, la pacienţii care nu au edem pulmonar. Cateterizarea Swan-Ganz, abordul venos central şi pulsoximetria sunt necesare la majoritatea pacienţilor. Administrarea de oxigen şi asigurarea permeabilitatii cailor aeriene superioare sunt obligatorii. Se vor corecta şi anomaliile acidobazice (hipopotasemia, hipomagneziemia şi acidoza).

Pacienţii cu infarct miocardic sau sindrom coronarian acut vor primi aspirina şi heparina. în socul cardiogen sunt utili şi inhibitorii proteinei IIb/IIIa.

Dopamina, norepinefrina şi epinefrina au acţiune vasoconstrictoare ce mentin presiunea de perfuzie sistemica. Dopamina creste contractilitatea miocardica, dar poate creste şi consumul miocardic de oxigen. Dobutamina (5-20 mcg/kg/min) poate fi preferabila daca tensiunea arterială sistolica este mai mare de 80 mm Hg, deoarece nu creste consumul miocardic de oxigen la fel de mult ca dopamina.

La doze de 5 mcg/kg/min, dopamina cauzeaza vasodilatatie renala mezenterica şi coronara; la doze de 5-10 mcg/kg/min, efectele beta-1 adrenergice duc la creşterea contractilitatii cardiace şi a frecventei cardiace. La doze de10 mcg/kg/min apare vasoconstrictia arterială şi creşterea tensiunii arteriale.

Doza de norepinefrina variaza între 0,2-1,5 mcg/kg/min.

Se mai pot folosi inhibitorii de fosfodiesteraza (inamrinona). Inamrinona (0.75 mg/kg IV bolus în 2-3 min, apoi piv cu 5-10 mcg/kg/min) este un agent inotrop pozitiv cu proprietati vasodilatatoare; scade presarcina prin reducerea rezistentei vasculare pulmonare şi postsarcina prin vasodilatatie periferica. Se administrează la pacienţii cu soc cardiogen, dar pot necesita administrarea concomitenta de agenti vasopresori.

Nitroglicerina se administrează în doza de 0.1-1 mcg/kg/min şi cauzeaza relaxarea muşchiului neted vascular, ducand la scăderea presarcinii.

Furosemidul (1 mg/kg iv/im) creste excretia de apa, inhiband reabsorbtia de sodiu şi clor pe bratul ascendent al ansei lui Henle şi la nivelul tubulilor distali.

Inhibitorii de fosfodisteraza actioneaza intr-o maniera diferita fata de catecolamine. Acestia determina creşterea AMPc, ceea ce duce la creşterea nivelului de calciu intracelular, ceea ce creste inotropismul cardiac şi determina vasodilatatie periferica. Inhibitorii de fosfodiesteraza pot fi folositi impreuna cu catecolaminele pentru a creste contractilitatea miocardica cu reducerea concomitenta a rezistentei vasculare sistemice şi a presarcinii. Doza de incarcare pentru milrinona 25-50 mcg/kg în 10 minute, urmat de perfuzie intravenoasă cu 0.375-0.75 mcg/kg/min. Efectele adverse ale inamrinonei şi milrinonei includ aritmiile şi trombocitopenia. Trebuie avut în vedere faptul ca acesti compusi au timp de injumatatire lung.

Calciul mediaza contractia miocardica. Socul poate cauza alterarea homeostaziei calciului ionic, în ciuda unui nivel normal al calciului total. în plus, preparatele de sânge administrate, care contin citrat, pot lega calciul liber. Disponibilitatea calciului ionic depinde şi de echilibrul acido-bazic; un mediu acid favorizeaza disocierea calciului de proteine. Administrarea de calciu poate fi folositoare în tratamentul pacientului în soc cauzat de aritmii precipitate de hiperpotasemie, hipermagneziemie, sau toxicitatea blocantelor canalelor de calciu. Se poate administra clorura de calciu 10-20 mg/kg, cu modularea ulterioara a dozei în funcţie de calcemie.

Nou-născutii şi copiii mici au rezerve limitate de glicogen, care se depletizeaza rapid, ducand la hipoglicemie. în plus, nivelele crescute de catecolamine endogene şi exogene pot duce la o rezistenta relativa la insulina, care poate duce la aparitia hiperglicemiei. Deoarece glucoza este un substrat metabolic major, la pacientul hipoglicemic se administrează dextroza în perfuzie intravenoasă 0.5-1 g/kg.

Nou-născutii care se prezinta în soc, asociind hepatomegalie, cardiomegalie şi sufluri cardiace pot avea soc obstructiv datorat inchiderii canalului arterial. La acesti pacienţi se administrează prostaglandina E1 pentru a mentine permeabilitatea ductului arterial. Doza recomandata este de 0.05-0.1 mcg/kg/min în perfuzie intravenoasă. Efectele adverse includ: febra, hipotensiune datorata vasodilatatiei, apnee.

Folosirea bicarbonatului de sodiu în tratamentul socului este controversata. în soc apare acidoza, care diminueaza contractilitatea miocardica. Totusi, tratamentul cu bicarbonat poate inrautati acidoza intracelulara, în timp ce o amelioreaza pe cea serica.

Calculul necesarului de bicarbonat se face dupa formula:

HCO_3^- (mEq) = Deficit de baze X greutatea pacientului (in kg) X 0.30

Terapia trombolitica poate fi utila la pacienţii la care cauza socului cardiogen este infarctul miocardic acut.

Tehnicile de pulsatie intraaortica cu balonas reduc postsarcina ventriculului stâng, crescand debitul cardiac şi imbunatatesc fluxul coronar.

Tehnicile chirurgicale aplicabile în funcţie de cauza socului cardiogen includ: angioplastia coronariana percutana transluminala şi by-pass-ul arterei coronare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sat Sharma, Michael E Zevitz.** Cardiogenic Shock. www. emedicine.medscape.com
2. **Hollenberg SM.**Recognition and treatment of cardiogenic shock.**Semin Respir Crit Care Med 2004;** 25(6):661-71.
3. www.scottishintensivecare.org.uk
4. **www.emergency.medicine.dal.ca**
5. www.lis.irb.hr/heartfaid/plans

VII.15.2. ŞOCUL HIPOVOLEMIC, SEPTIC ȘI ANAFILACTIC

N. NISTOR

Şocul este un sindrom clinic, determinat de diverse cauze şi caracterizat prin perfuzie tisulară inadecvată şi aport insuficient de oxigen la celule, ducând la disfuncţie organică multiplă.

Tabel I. Clasificarea fiziopatologică a şocului

Şoc hipovolemic: scăderea masei sanguine: -hemoragie:digestivă (superioară sau inferioară), traumatisme (exteriorizată sau internă) -deshidratare: diaree, sindrom poliuro- polidipsic -pierdere. de plasmă:arsuri,sechestrare spIII	**Şoc obstructiv** :obstacol în reumplerea cordului -embolie masivă -tamponadă cardiacă (pericardită)
Soc cardiogenic: scăderea activitatii de pompă a cordului: -decompensarea unor MCC -tulb. de ritm (în special TPSV) -miocardite etc	**Soc distributiv**: vasoplegie = vasodilataţie permanentă -şoc septic -şoc anafilactic

Fiziopatologia generală a stărilor de şoc.

În şoc se intâlnesc:

- perturbări hemodinamice şi metabolice comune;
- particularităţi fiziopatologice dependente de etiologie.

Perturbări hemodinamice comune.

Tulburarea primară este o modificare hemodinamică specifică fiecărui tip de şoc putând consta în:

- hipovolemie prin scăderea volumului circulant efectiv
- scăderea primară a debitului cardiac prin:

- scăderea contractilităţii miocardice sau defecte mecanice ale cordului (în şocul cardiogen)

- alterarea umplerii sau ejecţiei ventriculare (în caz de pneumotorax, tamponadă cardiacă, mixom atrial etc.)

- scăderea rezistenţei vasculare periferice, consecinţă comună a proceselor patologice ce determină vasodilataţie periferică (sepsis, anafilaxie)

Toate aceste tulburări primare (hipovolemia, scăderea debitului cardiac, maldistribuţia fluxului sanguin prin vasodilataţie) care uneori pot coexista în oricare formă de şoc, au drept consecinţă hipoperfuzia tisulară.

În scopul menţinerii perfuziei tisulare organismul intervine prin mecanisme compensatorii. Astfel, în cazul scăderii debitului cardiac, mecanismele compensatorii duc la vasoconstricţie periferică pentru menţinerea perfuziei în teritoriile tisulare privilegiate (creier şi cord). În cazul maldistribuţiei fluxului sanguin (vasodilataţie patologică) mecanismele compensatorii au tendinţa de a creşte debitul cardiac pentru a menţine perfuzia tisulară. Intervenţia terapeutică precoce poate corecta cauza şi tulburarea fiziopatologică primară. În caz contrar, persistenţa în timp a hipoperfuziei tisulare, duce la alterări grave ale microcirculaţiei. Deficitul persistent de oxigen duce la alterarea funcţională a tuturor sistemelor şi aparatelor şi alterarea echilibrelor homeostatice: sistem nervos central, aparat respirator, renal, hepatic, echilibru hidro-electrolitic, acido-bazic, fluido-coagulant, răspuns inflamator şi imun şi

funcţiei endoteliale. Scăderea persistentă a presiunii de perfuzie în microcirculaţie duce la fuga apei din capilar către interstiţiu, cu creşterea vâscozităţii sanguine. Aceasta scade şi mai mult viteza fluxului sanguin în microcirculaţie. Acidoza metabolică şi hipoxia activează coagularea şi determină apariţia coagulării intravasculare diseminate. Formarea de trombi intravasculari obstruează microcirculaţia şi agravează hipoxia tisulară, determinând progresia spre insuficienţa multiplă de organe.

Diagnosticul clinic al şocului

Şocul poate fi diagnosticat clinic pe baza unor simptome prezente constant în toate tipurile de şoc, simptome care sunt expresia modificărilor fiziopatologice:

- tahicardie
- tahipnee
- hipotensiune arterială (semn tardiv la copil, faţa de adult)
- oligurie sau chiar anurie
- alterarea statusului mental:
  - agitaţie
  - letargie
  - comă

Severitatea acestor semne clinice este proporţională cu severitatea şocului.

Diagnosticul clinic diferenţial al stărilor de şoc

Pentru a putea diferenţia formele de şoc numai pe baza examenului clinic trebuie să evaluăm:

- debitul cardiac (dacă este crescut sau scăzut)
- presiunile de umplere a cordului (crescute sau scăzute)

Cum la examenul clinic nu putem aprecia direct debitul cardiac, o putem face indirect prin aprecierea perfuziei tisulare în periferie. Această corelaţie are la bază faptul că TA medie depinde de produsul dintre debitul cardiac (DC) şi rezistenţa vasculară sitemică (RVS):

$$TA = DC \times RVS$$

În şoc, mecanismele compensatorii acţionează pentru menţinerea perfuziei tisulare (TA medii), deci când unul dintre cei doi parametri este alterat de procesul patologic, celălalt se modifică compensator: dacă DC scade RVS creşte şi invers, când RVS scade DC creşte.

DC este crescut (şoc hiperdinamic sau cald) atunci când semnele clinice indică o scădere a RVS (vasodilataţie):

- extremităţi calde
- creşterea amplitudinii undei de puls
- timp de recolorare capilară normal
- vene periferice pline
- TA diastolică mică

DC este scăzut (şoc hipodinamic sau rece) atunci când semnele clinice indică o creştere a RVS (vasoconstricţie):

- extremităţi reci
- amplitudinea undei de puls scăzută (puls filiform)
- vene periferice colabate

În acest mod se poate face diferenţa între şocul hiperdinamic (şocul septic) şi şocul hipodinamic (care poate fi hipovolemic sau cardiogen).

În cadrul şocului hipodinamic, pentru a diferenţia clinic dacă este şoc cardiogen sau hipovolemic trebuie să evaluăm presiunile de umplere a cordului, având în vedere că în şocul cardiogen presiunile de umplere a inimii sunt crescute iar în cel hipovolemic sunt scăzute, dar ambele au DC scăzut şi RVS crescută.

Tabel II. Diferenţierea clinică între şocul cardiogen şi cel hipovolemic

Şoc cardiogen	**Şoc hipovolemic**
Presiuni de umplere a cordului crescute	Presiuni de umplere a cordului scăzute
•vene jugulare turgescente •dispnee, raluri la bazele pulmonare, cianoză •zgomote cardiace anormale şi sufluri •modificări EKG	•vene jugulare colabate •sete vie •paloare •anamneză sau semne clinice de pierderi hemoragice sau nonhemoragice

I. Şocul hipovolemic

Este un sindrom caracterizat prin scăderea volumului sanguin circulant efectiv (hipovolemie), ceea ce determină scăderea presiunii de perfuzie tisulară eficace şi suferinţă celulară generalizată. După tipul de lichide care se pierd din spaţiul intravascular, şocul hipovolemic poate fi hemoragic sau nonhemoragic.

Etiologie

Pierderea de lichide din spaţiul intravascular poate avea cauze multiple (tabel III).

Tabel III. Principalele cauze de şoc hipovolemic la copil.

Pierderi hidroelectrolitice	Diaree, vărsături,pierderi renale, diuretice
Pierderi plasmatice	Arsuri, sindrom nefrotic,ocluzie intestinală, peritonită, pancreatită,sepsis.
Patologie endocrină	Diabet insipid, diabet zaharat, insuficienţă suprarenală
Hemoragie	Traumatisme, hemoragie intracerebrală, hemoragie digestivă, chirurgie.

Din punct de vedere fiziopatologic, evenimentul primar în şocul hipovolemic este scăderea volumului sanguin circulant efectiv. Această hipovolemie determină scăderea întoarcerii venoase şi scăderea volumelor şi presiunilor de umplere a cordului. Hipovolemia antrenează declanşarea fenomenelor compensatorii. Scopul compensării este de a asigura temporar perfuzia tisulară în organele vitale (creier, cord). Se produce o vasoconstricţie periferică în teritorii tisulare „sacrificate" (teritoriul splahnic şi musculo-cutanat). Astfel apare centralizarea circulaţiei ca fenomen compensator , cu rol de a micşora volumul conţinătorului (arborele circulator) corespunzător scăderii conţinutului (lichidul intravascular) încât se ajunge la un nou echilibru care să poată menţine presiunea de perfuzie tisulară. Dar dacă vasoconstricţia persistă, scade fluxul sanguin în aceste teritorii şi astfel se produce agravarea hipoperfuziei tisulare, cu creşterea datoriei tisulare de O_2, agravarea metabolismului anaerob şi a acidozei metabolice. Persistenţa timp îndelungat a vasoconstricţiei şi accentuarea acidozei metabolice determină vasodilataţia sfincterului precapilar, dar persistenţa vasoconstricţiei la nivelul sfincterului postcapilar. Această zonă este obişnuită cu acidoza metabolica, deci răspunsul vasoconstrictor al catecolaminelor este prezent mai mult timp comparativ cu zona sfincterului precapilar. Vasodilataţia sfincterului precapilar şi vasoconstricţia celui postcapilar duc la creşterea presiunii hidrostatice capilare. Datorită acestui fapt şi tulburărilor funcţionale endoteliale cauzate de hipoxie şi acidoză, se produce creşterea permeabilităţii mambranei capilare cu trecerea apei din vas în interstiţiu, ceea ce va accentua hipovolemia. Persistenţa necorectată a hipovolemiei antrenează perturbări homeostatice complexe cu agravarea continuă în cercuri vicioase şi evoluţie spre insuficienţă organică multiplă şi chiar deces.

Tablou clinic

La semnele clinice de deshidratare pe care le prezintă pacientul, se adaugă urmatoarele semne de şoc hipovolemic (Dupont C-2010):

- tulburări ale stării de conştienţă, iritabilitate;

- tentă gri, cianoză, extremităţi reci;
- tahicardie (peste 160/min la sugar);
- polipnee>40/min;
- alungirea timpului de recolorare capilară peste 2 secunde;
- oligurie sau anurie;
- hipotensiunea arterială este însă un semn tardiv la copil, apărând la o scădere a volemiei de 30-40% faţă de 20-25% la adult (tabel IV)

Tabel IV. Semne clinice de şoc hipovolemic la copil în funţie de scăderea volumului intravascular

	Pierderi intravasculare		
Semne clinice	**<20%**	**25%**	**40%**
cardiovasculare	puls filant, tahicardie	puls filant, tahicardie	hipotensiune, tahi sau bradicardie
cutanate	Piele rece, timp de recolorare 2-3 sec.	extremităţi reci, cianoză	paloare
renale	oligurie moderată	oligurie netă	anurie
neuropsihice	iritabil, agresiv	confuz, letargic	comă

Tratament

- cauzal: vizează oprirea pierderilor hemoragice sau nonhemoragice;
- corecţia volemiei trebuie începută imediat, indiferent dacă sursa pierderilor este cunoscută sau nu şi indiferent dacă pierderile sunt oprite sau în curs. Se utilizează de obicei soluţii cristaloide (ser fiziologic sau Ringer lactat) în doză de 20 ml/kg în 20 minute, care au tendinţa de a se distribui omogen în spatiul extracelular. Se face reevaluarea pacientului şi eventual se poate repeta doza.
- Atunci când corecţia hipovolemiei a fost tardivă sau incompletă ori există afecţiuni concomitente, nu este suficientă normalizarea volumui intravascular pentru restabilirea echilibrelor homeostatice ci este necesar şi tratamentul suportiv al funcţiei diverselor organe şi sisteme:
- suportul ventilator
- suportul inotrop, necesar atunci când contractilitatea miocardică este afectată fie prin hipovolemie, fie prin afecţiuni asociate. Se utilizează dobutamina, dopamina, adrenalina sau noradrenalina (vezi şi şocul septic)
- suportul funţiei renale. Dacă după normalizarea volemiei şi a debitului cardiac persistă oliguria se poate administra Furosemid. În cazuri de hipovolemie severă persistentă poate apare insuficienţă renală intrinsecă ischemică, ce poate necesita epurare extrarenală
- suportul coagulării este necesar datorită pierderilor factorilor de coagulare şi datorită coagulopatiei de diluţie. Se realizează prin administrarea de factori de coagulare , plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat etc.

II. Şocul septic

Stările septice grave pot apare la subiecţi imunocompetenţi (purpura fulminans) sau imunodeficienţi (deficite immune congenitale sau câştigate), la cei cu diverse comorbidităţi (malformaţii cardiace sau urinare), politraumatizaţi sau internaţi în reanimare .

Infecţiile care sunt la originea unui sepsis sever la copil, fie comunitare fie nosocomiale sunt în ordine descrescătoare următoarele: infecţiile respiratorii (37%), bacteriemiile primitive (25%), apoi infecţiile genito-urinare, abdominale, a ţesuturilor moi, a SNC şi endocardita. Principalii germeni în cauză sunt; stafilococul, streptococul de toate tipurile, haemophilus influienzae tip B, pseudomonas şi

meningococul .Infecţiile fungice ocupă un loc important la copiii imunodeprimaţi. În 20-30% din cazuri agentul patogen nu poate fi identificat .

Definiţia stărilor septice la copil

La Conferinţa internaţională de consens din anul 2002 s-au propus noi definiţii ale stărilor septice la copil:

SIRS (sindromul răspunsului inflamator sistemic) este definit de prezenţa a două din criteriile următoare din care obligator una să fie modificarea temperaturii sau a numărului de leucocite :

- febra >38,5 ºC sau hipotermie (sub 36º C);
- frecvenţa cardiacă medie:> 2 DS faţă de valorile corespunzătoare vârstei sau bradicardie (sub 1 an);
- frecvenţa respiratorie : >2 DS faţă de cea normală corespunzătoare vârstei sau ventilaţie mecanică ;
- leucocitoză > 12000/mm sau leucopenie< 4000/mm.

Sepsis=SIRS + infecţie (dovedită sau suspectată).

Sepsis grav = sepsis asociat unei disfunţii cardiovasculare sau unui sindrom de detresă respiratorie acută (definit de un raport PaO2/Fi O2 < 200 şi infiltrate difuze pe radiografie în absenţa creşterii presiunii în atriul sting ori altei disfuncţii de organ.

Şoc septic= sepsis asociat unei disfuncţii cardiovasculare.

Identificarea copiilor cu sepsis grav şi şoc septic

Diagnosticul de **sepsis** trebuie evocat dacă ***triada febră- tahicardie- tulburări vasomotorii*** (alungirea timpului de recolorare, marmorare sau vasoplegie) ***este asociată cu modificări ale stării de conştienţă*** (iritabilitate,lipsa comunicării cu părinţii, dificultăţi de trezire). Şocul septic este definit prin asocierea la un sepsis a unei disfuncţii cardiovasculare, izolate sau nu.HipoTA nu este indispensabilă pentru diagnostic.În practică, diagnostiul de şoc septic trebuie evocat în caz de suspiciune de infecţie (hipo sau hipertermie) asociată cu semne de hipoperfuzie..

Semnele de şoc rece sau cald, definite de un grup de experţi pentru a descrie o simptomatologie ce permite evocarea diagnosticului de şoc septic precoce, înaintea apariţiei hipoTA, sunt următoarele: perfuzie diminuată cu alterarea stării de conştienţă, TRC > 2 sec (şoc rece) sau normal (şoc cald), puls periferic filiform sau imperceptibil (şoc rece) sau amplu (şoc cald), extremităţi umede şi reci, tegumente palide, apoi marmorate cianotice (şoc rece) sau extremităţi şi piele calde eritematoase (şoc cald),scăderea diurezei< 1 ml/kg/oră (şoc rece) .

Markerii biologici sunt utili mai ales în caz de tablou clinic atipic. Dintre aceştia menţionăm proteina C reactivă care nu este însă specifică (creşte şi în procesele inflamatorii neinfecţioase şi în unele infecţii virale) şi interleukina 6 dar care de asemeni este lipsită de specificitate şi nu se poate efectua de rutină.Procalcitonina (PCT) pare cea mai performantă pentru diagnosticul şi prognosticul şocului septic.

Tratamentul şocului septic

Ca şi la adult, depistarea precoce şi instituirea rapidă a tratamentului condiţionează în mare parte prognosticul. Este demonstrat că în şocul septic la copil, fiecare oră de întirziere a terapiei volemice şi a administrării medicaţiei inotrope creşte mortalitatea cu 40% .Managementul primei ore impune evaluarea clinică, eventual iniţierea măsurilor de resuscitare, urmate de oxigenoterapie, terapie volemică, antibioterapie şi administrarea de substanţe vasoactive.

Monitorizarea noninvazivă şi administrarea de O_2

Imediat după primirea bolnavului trebuie monitorizate FC, Sa O_2 cu pulsoximetrul, TA cu o manşetă adecvată, FR şi diureza.Se recomandă administrarea unui aport suplimentar de O_2 chiar şi atunci cind Sa O_2 este maximă.

a) **Terapia volemică**

Şocul septic, iniţial, este aproape totdeauna hipovolemic. De aceea initial suportul hemodinamic constă în umplerea vasculară cu 20 ml /kg de solutii cristaloide sau coloide şi urmăreşte normalizea

timpului de recolorare capilară şi a pulsului,colorarea normală a tegumentelor, creşterea diurezei >1 ml/kg/oră, ameliorarea statusului neurologic şi a TA. Studiile au arătat că nu există o diferenţă semnificativă între utilizarea soluţiilor cristaloide şi coloide .Dacă şi după a II-a doză persistă hipovolemia se va continua umplerea vasculară cu 20 ml/kg dar în 40 min, cu condiţia să nu apară semne de creştere a volumului intravascular (creşterea efortului respirator, raluri, ritm de galop, hepatomegalie).

b) **Antibioterapia**, esenţială în şocul septic la copil obligă la :

- efectuarea a minim două hemoculturi (una periferică, cealaltă pe cateterele centrale dacă au fost montate de minim 48 de ore), examen de urină, LCR, aspirat bronşic, lichid pleural, secreţii plagă etc. pentru confirmarea diagnosticului.Se estimează că până la 70 % din culturi rămân negative.
- începerea ei din prima oră de la recunoaşterea sepsisului sever sau şocului septic;
- terapia empirică la copilul anterior sănătos cu cefalosporine de generaţia a III-a cu asocierea posibilă a Vancomicinei ;
- la copilul neutropenic se va începe direct cu Imipenem sau Meronem ori Ceftazidim sau Cefoperazone;
- întreruperea antibioterapiei dacă se exclude cauza infecţioasă;
- alegerea antibioticului va ţine cont şi de flora de spital precum şi de o eventuală infecţie fungică.

Absenţa răspunsului după terapia volemică menţionată, permite etichetarea şocului ca **fiind refractar la lichide,** continuându-se tratamentul cu medicaţie vasoactivă.

c) Terapia cu inotrope, vasoconstrictoare şi vasodilatatoare

De primă intenţie este Dopamina. Clasic, acţiunea dopaminei depinde de doză:

- în doză mică (3-4 μg/kg/min) are acţiune dopaminergică vasodilatatoare renală, splahnică, cerebrală şi coronară.
- la doză intermediară (5-10 μg/kg/min): acţiune β-adrenergică inotropă cu creşterea debitului cardiac.
- la doze mai mari de 15 μg/kg/min are acţiune α-adrenergică cu vasoconstricţie arterială şi venoasă.

Însă această reprezentare schematică a relaţiei doză-efect nu a fost confirmată de unele studii recente controlate. De aceea în şocul vasoplegic se recomandă în prezent a fi administrată în doză de 10 μg/kg/min, doză ce va fi crescută în palier cu câte 5 μg/kg/min până la 20-30 μg/kg/min.

Când există semne de rezistenţă vasculară pulmonară crescută se asociază Dobutamina (Dobutrex). În cazul şocului refractar la lichide, această terapie vasoactivă se menţine câteva zile.

Şocul care persistă în ciuda unei terapii lichidiene de peste 60 ml/kg/oră şi a administrării de dopamină 10 μ g/kg/min este etichetat **şoc rezistent la dopamină-dobutamină** şi el trebuie rapid recunoscut pentru a începe terapia cu Epinefrină (Adrenalină) 0,1-1μg/kg/min (în şocul rece cu tegumente marmorate, puls periferic diminuat,timp de recolorare capilară>2sec) sau Norepinefrină 0,1-1μg /kg/min (în şocul cald unde timpul de recolorare capilară este sub 2 sec şi pulsul săltăreţ).

Menţinerea unei hemodinamici instabile, a oliguriei şi a acidozei refractare după iniţierea terapiei vasopresoare ridică problema montării cateterului Swan-Ganz (dificil la copilul sub 1-2 ani , situaţie cînd ne ajută datele furnizate de ecocardiografia Doppler) pentru monitorizarea parametrilor hemodinamici necesari continuării terapiei.

Vasodilatatoarele (nitroprusiat de sodiu 0,1-8 μg/kg/min, nitroglicerina 5-20 μg/kg/min) se administrează de primă intenţie în şocul rezistent la epinefrină cu debit cardiac scăzut, rezistenţă vasculară crescută şi TA normală .

În lipsa răspunsului la Epinefrină şi vasodilatatoare este indicată utilizarea **inhibitorilor de fosfodiesterază (PDE) tip III**, cu rolul de a hidroliza AMPc prin stimularea β receptorilor cardiaci şi vasculari. în cazul asocierii disfuncţiei hepatice se recomandă alegerea **Milrinonei** 0,25-1 μ g/kg/min, iar în caz de disfuncţie renală **Amrinona** 1-10μg/kg/min, administrate în perfuzie continuă.

Pentoxifilinul, este un vasodilatator aparent eficient la prematurii cu sepsis.

Utilizarea **Terlipresinei** (triglicin lisin-vasopresină), analog al vasopresinei cu durată de acţiune lungă, a intrat recent în tratamentul hipotensiunii care nu răspunde la terapie cu vasopresoare şi inotrope şi s-a constat că ea ameliorează semnificativ indicii hemodinamici şi respiratori la scurt timp după administrare .

Şocul care nu răspunde la Epinefrină şi Norepinefrină este etichetat ca **rezistent la catecolamine** şi poate fi datorat unor stări patologice nediagnosticate şi care necesită terapie specifică: pericardită, pneumotorax,insuficienţă corticosuprarenală, hipotiroidism, pierderi sanguine, patologie abdominală.

Administrarea de **inhibitori ai sintezei oxidului nitric** ar fi justificată de faptul că vasodilataţia din sepsis este în final dată de dezechilibrul dintre sinteza de NO faţă de endotelină. În acest sens a fost încercată în şocul septic N-monometril-1 arginina (L-NMMA) dar rezultatele nu sunt concludente.

Înainte şi după fiecare modificare terapeutică trebuie efectuată o evaluare hemodinamică riguroasă care va permite adaptarea tratamentului în ce priveşte alegerea aminelor şi posologia lor. Variabilitatea individuală şi modificarea rapidă în timp a stării hemodinamice la acelaşi pacient nu permite întotdeauna aplicarea unui algoritm riguros de tratament.

d) **Tratamentul de potenţare a antibioterapiei** vizând posibilul deficit imun constă în:

• γ globulina i.v. 200-1000 mg/kg/doză poate fi utilă datorită capacităţii de opsonizare a germenilor şi de neutralizare a toxinelor bacteriene;

• transfuzii de sânge proaspăt total (care aduce opsonine, neutrofile, anticorpi) sau plasmă congelată.

e) **Alte măsuri terapeutice**:

1) Corticoterapia. În prezent nu există consens în ce priveşte rolul şi doza cea mai eficace de hidrocortizon în şocul septic la copil.El este indicat în şocul septic refractar la administrarea de catecolamine şi în caz de insuficienţă corticosuprarenală acută certă sau suspectată. Înainte de iniţierea terapiei se indică dozarea cortizolului plasmatic.Dozele mari de HHC se indică în prezent doar în purpura fulminans (30-50 mg/kg iv urmat de aceeaşi doză în piv pe 24 de ore), în celelalte situaţii indicându-se doze mici „de stress”de 2 mg/kg/zi.Răspunsul clinic se va aprecia după evoluţia hemodinamicii, scăderea necesarului de medicamente vasoactive şi creşterea TA. În absenţa unui răspuns în trei zile se va întrerupe corticoterapia şi dimpotrivă, în caz de răspuns bun, se va continua minim 5-7 zile.

2) Tratamentul CID presupune:

- tratamentul afecţiunii cauzale şi a complicaţiilor ei (hipoxie, acidoză, colaps);
- evitarea pe cât posibil a intubaţiei, ventilaţiei mecanice şi fizioterapiei respiratorii la bolnavul cu sindrom hemoragic;
- se contraindică injecţiile i.m., compresia unei extremităţi (risc de gangrenă) şi medicamentele care favorizează sângerările(ex. AINS);
- plasma proaspătă congelată 10-20 ml/kg rămâne soluţia cea mai bună pentru umplerea patului vascular la pacienţii cu CID şi colaps, ea aducând aport de factori anticoagulanţi ca antitrombina III, proteina C şi S;
- concentratul trombocitar 1-2 u/10 kg în caz de sindrom hemoragic şi trombocitopenie severă sub 20000/mm^3 putându-se repeta de 1-2 ori;
- heparina se recomandă doar atunci când fenomenele trombotice sunt importante(ex. embolie pulmonară sau accident vascular cerebral);

3) Tratamentul insuficienţei respiratorii:

- poziţionare adecvată;
- aspirarea secreţiilor ori de câte ori este necesar;
- O_2terapie pentru a menţine S_aO_2 >90-92%;
- uneori pot fi necesare intubaţia sau traheostomia (contraindicate în CID);

- ventilaţie artificială cu presiune pozitivă la sfârşitul expirului pentru prevenirea plămânului de şoc.

4) Combaterea edemului cerebral:

- Manitol 20% 0,5-1 g/kg administrată în bolusuri la 6-8 ore;

- Tiopentalul folosit pentru adaptarea la ventilator reduce presiunea intracraniană şi implicit are efect antiedematos cerebral.

5) Corectarea acidozei matebolice cu soluţie $NaHCO_3$.

6) Combaterea hiper sau hipotermiei.

7) Profilaxia sau combaterea ulcerului de stress cu antiacide, inhibitori H_2, inhibitori ai pompei de protoni.

8) Asigurarea unui aport caloric suficient şi adecvat, pe cale parenterală şi, când este posibil, reluarea alimentaţiei enterale.

III. Şocul anafilactic

În anul 2006, la al 2-lea Simpozion privind managementul anafilaxiei s-a adoptat următoarea definiţie: anafilaxia este o reacţie alergică severă cu debut rapid care poate provoca decesul.

Deşi pot fi afectate aproape toate organele şi sistemele, mai frecvente sunt manifestările cutanate,respiratorii,cardiovasculare,gastrointestinale. Recunoaşterea şi tratamentul precoce al anafilaxiei sunt esenţiale în reducerea mortalităţii.

Etiologie

Cele mai frecvente cauze de anafilaxie la copil sunt reprezentate de :alimente, medicamente (penicilina, AINS,etc},veninul de Hymenoptere, produsele de sânge, imunoterapia, latex, vaccinuri, substanţe de contrast utilizate în radiologie.

Reacţiile anafilactice induse de efort şi cele idiopatice au fost descrise la adult dar sunt rar întâlnite la copil.

Este importantă şi calea de pătrundere a alergenilor: medicamentele administrate parenteral şi înţepăturile de hymenoptere determină apariţia foarte rapidă a simptomelor de anafilaxie. Există însă şi date care arată că şi după ingestia unor alimente simptomele s-au instalat în mai puţin de 1 minut .

Fiziopatologie

Clasic, pentru explicarea anafilaxiei a fost utilizată hipersensilizarea mediată de IgE. Alergenii pătrund în organism prin ingestie, parenteral, inhalator sau prin contact direct.Când o persoană este expusă pentru prima dată la un alergen, are loc un răspuns reprezentat de formarea anticorpilor specifici tip IgE. Aceşti anticorpi se leagă de receptorii Fc înalt specifici de la nivelul mastocitelor tisulare şi bazofilelor sanguine. La o expunere ulterioară la antigen, sunt depăşite barierele epiteliale şi endoteliale, permiţând accesul acestora la Ac tip IgE de la nivelul mastocitelor şi bazofililelor presensibilizate, cu degranularea lor consecutivă. Ca urmare are loc eliberarea rapidă şi masivă de mediatori, mai ales de histamină. Mai sunt implicate prostaglandinele D_2 , LT, PAF, triptaza, factori chemotactici pentru eozinofile şi neutrofile. Aceşti mediatori determină creşterea permeabilităţii vasculare, bronhospasm, vasodilataţie şi alterarea tonusului musculaturii netede. Această cale comună de degranulare a mastocitelor şi bazofilelor, poate fi declanşată şi de alte mecanisme cum sunt: activarea sistemului complement şi acţiunea directă asupra bazofilelor. Însă indiferent de mecanism, simptomele nu pot fi deosebite clinic de reacţia anafilactică mediată de IGE .

Reacţiile bifazice

Reacţiile întârziate, care apar la maxim 72 de ore după reacţia iniţială, pot fi întâlnite la copii, riscul crescând dacă nu a fost administrată precoce o doză adecvată de adrenalină . Frecvenţa reacţiilor bifazice este estimată ca fiind de aproximativ 20 % din totalul reacţiilor anafilactice Calea de expunere, cantitatea şi tipul de antigen nu sunt corelate cu o probabilitate crescută de producere a unei reacţii latente .

Tablou clinic

Gama, severitatea şi debutul simptomelor sunt variabile, fiind determinate de sensibilitatea individuală, calea, cantitatea şi rata de expunere la alergen. La copii, majoritatea simptomelor apar la 5-30 de minute după expunerea la alergen.

Semnele clinice au diferite localizări :

- semne cutaneo-mucoase: prurit generalizat (dar mai ales palmoplantar), urticarie, angioedem, conjunctivită;
- semne respiratorii: rinită,edem al luetei,faringelui şi laringelui, bronhospasm (dispnee, sibilante),stridor;
- semne cardiovasculare: pierderea stării de conştiinţă, tulburări de ritm cardiac, hipotensiune, colaps,stop cardiac;
- semne gastro-intestinale: sindrom Lessof (prurit orofaringian) edem labial, al palatului şi al luetei), greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree sanguinolentă.

Evaluarea de laborator

În cazul incertitudinii diagnosticului, pot fi de ajutor nivelurile semnificativ crescute ale β-triptazei serice şi a histaminei dar din păcate metodele pentru determinarea lor nu sunt disponibile pe scară largă, limitând astfel folosirea lor în diagnosticul anafilaxiei. Dozarea chimazei, carboxipeptidazei A_3 mastocitare, a factorului de activare plachetară sau a altor produşi ai mastocitelor poate fi utilă dar sunt greu accesibile .

Diagnosticul

Se bazează în cea mai mare parte pe examenul clinic, trigger-ul specific putând fi necunoscut în momentul prezentării. Totuşi în majoritatea cazurilor el poate fi identificat printr-o anamneză completă şi/sau testări imunologice ulterioare. În 2006, s-a propus un set de criterii clinice pentru diagnostic .Pentru diagnostic este necesar cel puţin unul din cele trei criterii din tabelul III..

Uneori simptomele clinice ale anafilaxiei sunt atipice sau incomplete şi impun un diagnostic diferenţial.

Tabel I. Criterii clinice pentru diagnosticul anafilaxiei (Lane RD, 2007)

1. Debutul acut (minute – câteva ore) cu afectarea pielii şi/sau mucoaselor şi cel puţin unul din următoarele: • afectarea respiratorie (dispnee, wheezing, stridor şi hipoxemie); • TA sistolică scăzută sau prezenţa de semne de hipoperfuzie de organ (ex. sincopă, hipotonie)
2. două sau mai multe din semnele următoare ce apar rapid (minute – câteva ore) după expunerea pacientului la un alergen: • afectarea cutanată sau mucoasă (urticarie, prurit, edeme ale buzelor, limbii şi vălului palatin; • afectare respiratorie • TA sistolică scăzută sau asociată cu semne de hipoperfuzie de organ (ex. sincopă, hipotonie); • simptome gastrointestinale persistente
3. TA sistolică scăzută după expunere la alergeni cunoscuţi pentru pacient: • copii 1 lună-1 an: < 70 mm Hg; • copii 1 -10 ani: < [70 mm Hg + (2 x vârsta în ani)]; • copii > 11 ani şi adulţi: < 90 mm Hg sau scădere > 30% din TA de bază a pacientului.

Diagnosticul diferenţial al şocului anafilactic trebuie făcut cu :

- şocul vagal:clinic: paloare, greaţă, bradicardie-hipotensiune, sincopă posibilă dar cu absenţa semnelor cutanate şi respiratorii;

- şocul septic (context clinic evocator);
- şocul cardiogen (context: embolie pulmonară etc);
- hipoglicemie (anamneză şi clinic:transpiraţii,dureri abdominale, convulsii);
- mastocitoza sistemică : episoade recurente, urticarie pigmentară frecventă.

Totdeauna la copil trebuie evocată aspiraţia de corpi străini, intoxicaţie voluntară sau accidentală şi crizele convulsive.

Diagnosticul diferenţial al edemului Quincke se impune uneori cu

- litiaza salivară :tumefacţie lateralizată, adesea hipersalivaţie;
- eczema de contact: poate prezenta şi edem dar are asociat prurit, eritem şi uneori vezicule;
- erizipelul: context infecţios asociat cu edem
- edemul angioneurotic ereditar este foarte rar şi este evocat în faţa existenţei antecedentelor familiale dar nu se asociază în general nici cu prurit, nici cu urticarie;
- trichinoza: edem şi urticarie asociate uneori cu simptome digestive, pulmonare, infecţioase şi musculare.

Tratament

Tratamentul adecvat al reacţiilor anafilactice ameninţătoare de viaţă implică evaluarea pacientului simultan cu administrarea de Epinefrină (Adrenalină).

Dozele de adrenalină la copil variază în funcţie de vârstă. Posologia recomandată de Resuscitation Council în 2008 pentru adrenalină 1:1000 în administrare pe cale intramusculară este următoarea:

- copil < 6 luni :150 µg (0,15 ml)
- 6 luni -6 ani: 150 µg (0,15 ml)
- 6-12 ani: 300 µg (0,3 ml)
- la copilul > 12 ani doza este ca şi la adult: 500 µg (0,5 ml)

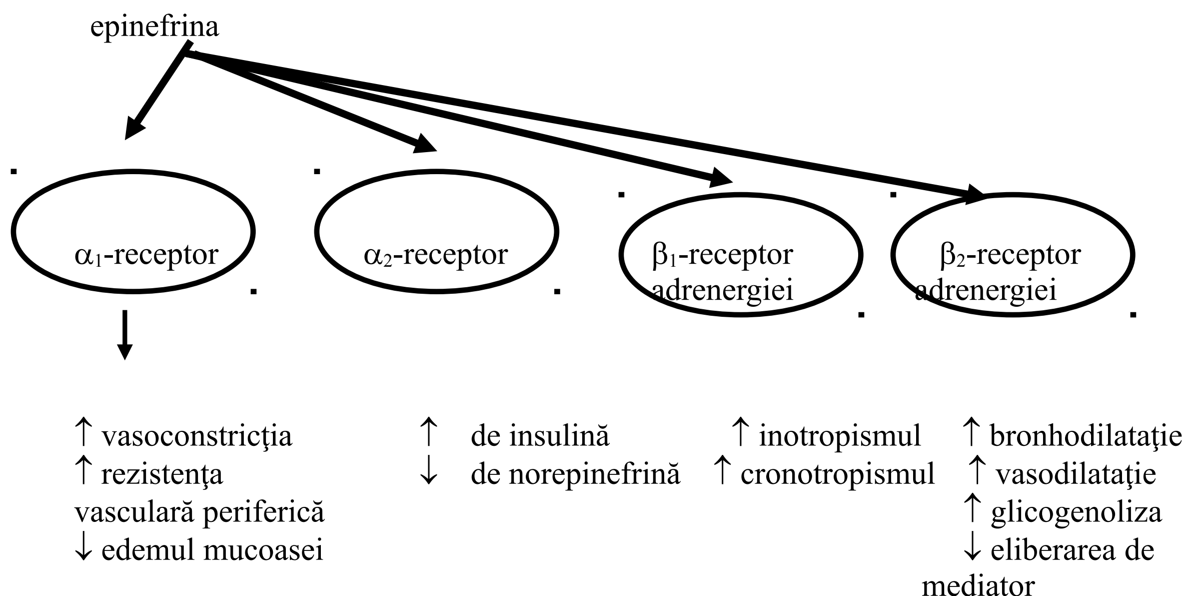


Fig. 1. Schema acţiunii adrenalinei

Studiile au arătat că administrarea intramusculară pe faţa antero-externă a coapsei este superioară celei subcutanate. În prezent se cercetează administrarea sublinguală a adrenalinei ca o alternativă la calea instramusculară .

Pacientul trebuie conectat continuu la un monitor care să includă şi pulsoximetria. Poate fi utilă plasarea lui în poziţie Trendelemburg. Se va asigura permeabilitatea căilor respiratorii apoi oxigenoterapie iar dacă obstrucţia căilor respiratorii persistă, este necesară intubaţia endotraheală sau cricotirotomia;

Trebuie administrate precoce soluţii cristaloide în bolus rapid de 20 ml/kg.Dacă hipo TA persistă în ciuda măsurilor menţionate, poate fi eficientă vasopresina sau alt vasopresor potent (α_1 – agonist).Glucagomul are efect cronotrop, inotrop pozitiv şi proprietăţi vasoactive independente de β-receptor şi poate fi luat în considerare la pacienţii cu hipo TA persistentă iar β_2 agoniştii inhalatori pot fi utili la pacienţii cu bronhospasm .

Agenţii de linia a II-a includ antihistaminile (H_1 şi H_2) şi corticosteroizii. Este important de ştiut însă că antihistaminicele acţionează lent şi nu pot bloca fenomenele care se produc consecutiv legării histaminei de receptori.Administrarea combinaţiei de H_1(difenhidranină i.v 1,25 mg/kg , maxim 50 mg/doză)şi H_2(ranitidină 0,5-1 mg/kg , maxim 50 mg/doză) este mai eficientă decât administrarea unui singur antihistaminic. Dintre corticosteroizi în prezent se preferă metilprednisolon i.v 1-2 mg/kg (maxim 125 mg). Eficacitatea lor în prevenirea reacţiilor bifazice nu a fost demonstrată.

Se recomandă o perioadă de observaţie a pacientului de 6-8 ore sau chiar 24 de ore la cei cu reacţie bifazică în antecedente, astm bronşic, posibilitatea continuării absorbţiei de antigen, simptome severe sau refractare .

Prevenţie

Toţi pacienţii ce au suferit o reacţie anafilactică, după externare, trebuie să fie educaţi şi să primească un plan de intervenţie în cazul repetării acesteia. Li se va prescrie un injector cu adrenalină (EpiPen), în prezent fiind disponibile 2 dozări: 0,15 şi 0,30 mg, doza administrată trebuind să fie cea mai apropiată de 0,01 mg/kg/doză. Părinţii trebuie informaţi că adrenalina se degradează în timp, la căldură, frig, lumină, trebuind a fi reînoită anual.Dacă alergenul implicat este cunoscut, în viitor el trebuie evitat. Copiii cu antecedente de anafilaxie ar trebui să poarte în portofel un card de alertă. La externare mai pot fi prescrise antihistaminice orale sau corticoterapie şi i se recomandă să se prezinte la medicul alergolog pentru eventuală imunoterapie (în special pentru anafilaxia produsă prin înţepături de insecte).

VII.16. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIL

ALINA-COSTINA LUCA

Definiţie. Date generale

Definirea hipertensiunii arteriale la copil ridică probleme datorită influenţării acesteia de către unii factori obiectivi (sex, vârsta şi talie) şi subiectivi (condiţii psihologice speciale cum ar fi efectul de bluză albă sau „white coat hypertension”, condiţiile de repaos, relaxare sau activitate, poziţia de decubit dorsal sau şezândă, mărimea manşetei tensiometrului, metode de apreciere a TA).

Tensiunea arterială normală este definită ca acea valoare în care componenta sistolică şi/sau diastolică este mai mică de percentilul 90 pentru sex, vârsta şi talie.

Hipertensiunea arterială este definită ca acea valoare medie a presiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice ce este egală sau depăşeşte percentila 95 pentru sex, vârstă şi talie după cel puţin trei determinări obţinute în momente diferite.

Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice cuprinse între percentilele 90 şi 95 sunt valori normal crescute şi sunt un indiciu de risc pentru a dezvolta hipertensiune arterială; aceasta corespunde cu prehipertensiunea adultului definită ca acel nivel al TA ≥ 120/80mmHg. Aceleaşi recomandări indică ca potrivită definiţia de hipertensiune la copilul şi adolescentul cunivelul TA ≥ 120/80mmHg, dar mai mic decât percentila 95.

Măsurarea tensiunii arteriale la copil

În determinarea TA sunt folosite două metode de determinare: neinvazive (ascultatorie, oscilometrică, ultrasonică – efect Doppler, Flush) sau invazive (de măsurare directă a TA prin puncţionarea unei artere şi racordarea acului la un manometru).

Normele care trebuie respectate la masurarea TA:

1. Condiţii pentru pacient:

- pacientul să fie în repaos fizic şi psihic de cel puţin 5 minute sau la 60 minute de la masă sau efort fizic, fiind în decubit dorsal sau poziţie şezândă; la cei cu tratament antihipertensiv se va aprecia TA şi în ortostatism imediat şi la două minute de la schimbarea poziţiei pentru a identifica o eventuală hipotensiune ortostatică;
- braţul să fie la nivelul cordului;
- fără consum de cafea (în ora precedentă examinării) şi fără sa fi fumat (cu minimum 15 minute înaitea măsurătorii);
- fără consum de stimulante adrenergice exogene (ex.: epifedrina din soluţiile decongestionante nazale);
- cabinetul medical să fie încălzit, liniştit;
- dialogul medic – pacient să fie calm şi să inspire încredere pentru a elimina efectil de bluză albă sau „white coat hypertension”.

2. Echipamentul trebuie să prezinte o serie de particularităţi la copil:

- la copilul peste 3 ani se preferă metoda ascultatorie folosindu-se un sfingomanometru cu mercur calibrat la fiecare 6 luni (la adolescent) şi un un monometru aneroid testat şi etalonat adecvat (la vârste mai mici).

Prin convenţie recomandările privind dimensiunile manşetei aparatului pentru măsurarea TA sunt:

Manşeta trebuie să acopere minim 40% din grosimea braţului între olecran şi acromion şi cel puţin 80%din circumferinţa braţului.

Tehnica măsurării tensiunii arteriale presupune:

- se vor face trei determinări consecutive la interval de circa un minut în decubit dorsal, poziţie

şezândă cât şi în ortostatism ţinându-se cont de ultima citire;

- pentru diagnostic sunt necesare trei seturi de determinări la interval de cel puţin o săptămână;
- iniţial se determină Ta la ambele braţe; dacă tensiunea diferă se ia în considerare valoarea cea mai mare;
- la prima examinare precum şi atunci când amplitudinea pulsului este mai mică la membrele inferioare faţă de cele superioare se determina TA şi la membrele inferioare folosind manşeta standard pentru adulţi (de 12,5 – 13cm), iar la adolescenţii obezifolosind manşeta de 17,5cm care se înfăşoară pe coapsă, stetoscopul fiind plasat la nivelul arterei poplitee;
- camera de presiune (din manşetă) se va imfla repede până se depăşeşte TA sistolică cu 120mmHg;
- apoi se decomprimă progresiv camera de presiune şi primul zgomot denumit de Korotkoff ton arterial corespunde TA sistolice; pe măsură ce presiunea din manşetă se reduce, zgomotul devine mai puternic, suflant pentru ca mai apoi să scadă în intensitate; TA diastolică corespunde momentului în care intensitatea zgomotului a scăzut brusc şi aceasta devine inaudibil (faza V Korotkoff)

Condiţiile determinării Ta la copil mic şi sugar

- istoric de copil cu greutate mică la naştere;
- copil cu suferinţă perinatală şi mai ales cmplicaţii ale terapiei intensive din perioada neonatală;
- malformaţii congenitale de cord (pre- şi post- operator);
- malformaţii ale aparatului urinar;
- istoric de boală familială renală;
- tratament cu medicamente ce cresc TA;
- presiune intracraniană crescută;
- alte boli ce se însoţesc de HTA (neurofibromatoza, scleroza tuberoasă etc)

Clasificarea HTA la copil ţi adolescent cu intervalele măsurării TA (şi examinării medicale) precum şi recomandările terapeutice.

Clasificarea HTA la copil ţi adolescent cu intervalele măsurării TA (şi examinării medicale) precum şi recomandările terapeutice.

Epidemiologie

La nou-născuţi frecvenţa este de aproximativ 0,2%, în prima decadă de viaţă, crescând la aproximativ 1% şi apoi crescând chiar la rate ale HTA la copii de la 1,2 până la 13%; din acest număr doar 1% necesită medicaţie.

Etiologie

Hipertensiunea arterială întâlnită la copil poate fi primară sau secundară.

I. Hipertensiunea arterială esenţială are o etiologie multifactorială fiind produsă de intervenţia mai multor gene de susceptibilitate; creşterea valorilor TA este consecinţa interacţiunii dintre diferite gene sau dintre gene şi factori de mediu. În geneza hipertensiunii arteriale esenţiale ereditatea are o contribuţie esenţială fiind apreciată chiar la 30-60%; rudele de gradul I ale bolnavilor au un risc de 3-4 ori mai mare de a face HTA comparativ cu populaţia generală.

Fenotipul final rezultă din impactul complex al factorilor de mediu asupra expresiei unui număr variabil de gene.

Rolul important în reglarea TA îl au rinichii, suprarenalele, sistemul nervos.

Alţi factori ce cresc riscul de apariţie a HTAE sunt: vârsta (rară la copiii mici şi des întâlnită la adolescente), rasa (prevalenţă mai mare la negri), obezitatea (în special la copii mari şi adolescenţi), aportul alimentar de sare.

Nicotina determină o creştere a norepinefrini din terminaţiile nervoase adrenergice ceea ce va determina vasoconstricţie cu creşteri ale TA.

Retardul în creşterea intrauterină şi greutatea mică la naştere sunt factori predispozanţi importanţi în geneza HTAE.

Stresul şi tipul de personalitate au rol predispozant în determinarea puseielor de HTAE.

II. Hipertensunea arterială secundară este mai frecventă decât HTAE. Principalele cauze care produc hipertensiunea arterială secundară sunt:

Renale:
- glomerulonefrită acută;
- insuficientă renală cronică;
- boala polichistică renală;
- nefropatia de reflux.

Cardiace:
- coarctaţia de aortă toracică şi/sau abdominală;
- leziuni ale arterei renale şi venei renale;
- cateterizarea arterei ombilicale cu formare de trombus;
- shunt arteriovenos;
- sindrom Williams.

Endocrine:
- feocromocitom;
- alte tumori ale crestei neurale (neuroblastom, ganglio-neuroblastom, ganglioneurinom);
- boala Cushing;
- hiperplazie adrenală congenitală;
- hipertiroidism şi hiperparatiroidism.

Neurologice:
- hipertensiune intracraniană;
- sindrom Guillain-Barre.

Medicamente:
- corticosteroizi sau ACTH;
- contraceptive orale;
- simpaticomimetice;
- droguri interzise (cocaina etc);
- intoxicaţia cu vitamina D;
- ciclosporină (inclusiv posttransplant).

Alte cauze: - neurofibromatoza, displazia fibromusculară, vasculite, obezitate, arsuri etc.

Patogenia hipertensiunii arteriale

Factorii cre intervin în patogeneza hipertensiunii arteriale sunt: *factori genetici, factori hemodinamici, factori neurogeni*, *anomalii ale transportului transmembranar de ioni, reactivitatea vasculară (inclusiv disfuncţia endotelială), sistemul renină – angiotensină-aldosteron şi alţi factori cu rol minor.*

1. Factori genetici

Studiile epidemiologice efectuate pe familii de hipertensivi şi în special pe descendenţii gemeni au demonstrat contribuţia factorilor genetici în geneza HTAE; fenotipul final rezultă din interacţiunea dintre factorii de mediu şi un număr variabil de gene.

Este cunoscută de asemenea relaţia greutate mică la naştere – hipertensiune arterială în sensul unei relaţii inverse între greutatea mică la naştere, ca consecinţă a subnutriţiei fetale, şi incidenţa HTAE în decursul vieţii; la gemenii monozigoţi hu există diferenţe între valoriele TA şi greutatea mică la naştere în timp ce la gemenii dizigoţi, copilul cu greutate la naştere mai mică prezintă valori mai ridicate ale TA comparativ cu fratele cu greutate mai mare la naştere.

2. Factori hemodinamici

HTA este consecinţa modificării unuia sau ambilor parametri ai relaţiei: TA = Debitul cardiac (DC) × Rezistenţa vasculară totală (RVT).

Acţiunea acestor factori asupra debitului cardiac, în condiţiile unei rezistenţe vasculare totale normale produce doar o HTA de graniţă sau contribuie la creşterile paroxistice ale TA (sindrom întâlnit în special la adolescenţii cu sindrom hiperkinetic).

Rezistenţa vasculară totală poate fi redusă sau normală în HTA uşoară şi crescută în HTA severă. Rezistenţele vasculare în circulaţia cerebrală, renală, cardiacă sunt mult mai mari ceeea ce favorizează apariţia unor complicaţii (de unde şi denumirea de organe ţintă).

3. Factori neurogeni

Care contrinuie la creşterea valorilor TA sunt: sistemul nervos central şi sistemul nervos simpatic

Factorii neurogeni produc creşteri ale TA în special la adolescenţi.

4. Alterarea mecanismelor de transport transmembranar al Na

determină acumularea crescută a acestuia în peretele vascular cu produucerea de edem celular, micşorarea lumenului vasului şi creşterea rezistenţei vasculare totale şi totodată va determina creşterea reactivităţii vasculare la stimuli presori, umorali şi neurogeni.

Dar aportul crescut de sare nu este suficient pentru producerea HTAE; este necesară anumită „sensibilitate la sare" transmisă genetic, preferenţial pe linie maternă.

Ionul de potasiu (K) scăzut are un rol de menţinere a valorilor TA deoarece reduce secreţia de renină precum şi răspunsul presor al muşchiului neted vascular la substanţe presoare. Printr-un schimb sodiu-calciu, factorul natriuretic plasmatic favorizează intrarea calciului în celulă ducând la vasoconstricţie şi creşterea rezistenţei vasculare totale.

5. Reactivitatea vasculară este răspunsul vascular anormal la stimuli neurogeni, umorali şi miogeni.

6. Sistemul renină- angiotensină-aldosteron este unul dintre cele mai bine studiate sisteme implicate în fiziopatologia HTA

Renina enzimă proteolitică sintetizată şi stocată în celulele aparatului juxtaglomerular (sub gormă inactivă – prorenina care în condiţiile scăderii presiunii arteriale se scindează în forma activă.

Exista:

1) forme de HTAE cu hiperreninemie – întâlnite la adolescenţi dominate de creşterea rezistenţei vasculare periferice (şi care răspun bine la tratamentul cu IEC şi/sau betablocante);

2) forme de HTAE de hiporeninemie care evoluează cu hipervolemie şi care răspund bine la tratament cu diuretice şi blocante de calciu;

3) HTAe cu activitate reninică normală care răspunde la tratamentul cu IEC, depinde de prezenţa fenomenului de modulare.

Renina acţionează asupra angiotensinogenului pe care îl transformă în anigiotensina I (forma inactivă) care sub acţiunea unei enzime de conversie (prezentă în celulele endoteliale pulmonare) se transformă în angiotensină II, angiotensina mai poate fi sintetizată în creier, cord, rinichi.

Angitensina II acţionează prin intermediul a cel puţin trei tipuri de receptori: tipul 1 (AT1), (are două subtipuri AT1A şi AT1B), tipul 2 (AT2) şi tipul 4 (AT4).

Principalele acţiuni ale angiotensinei II sunt:

- stimulează vasoconstricţia şi hipertrofia celulelor miocardice;
- stimulează receptorii simpatici de la nivel central şi eliberarea de vasopresină;
- reglează filtratul glomerular; prin producerea vasoconstricţiei predominant la nivelul arteriolei aferente renale;
- antagonizează efectele factorului natriuretic atrial;
- stimulează corticosuprarenal cu secreţie consecutivă de aldosteron (care creşte reabsorbţia de sodiu şi apa);
- intervine în disritmii atrialw (prin scurtarea potenţialului de acţiune via receptor AT1A şi la paciwntul hipertensiv prin scurtarea perioadei refractare atriale.

Aldosteronul este sintetizat în ţesutul cardiovascular şi are ca acţiune creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu, ceea ce determină creşterea conţinutului de sodiu în lichidele extracelulare şi consecutiv retenţie de apă cu creşterea pe termen lung a presiunii arteriale.

7. Alţi factori care intervin în geneza HTAE:

a) *Sistemul Kaliecină-kinină-prostaglandine* în care efectorul final este bradikinina ce determină vasodilataţie la nivelul arteriolelor renale, creşte fluxul sanguin renal, scade eliberarea de

renină, creşte excreţia de apă şi protejează rinichiul de efectul angiotensinei II şi al aldosteronului.

b) *Tromboxanul* mediază vasoconstricţia, reglează hemodinamica renală şi echilibrul sodiului şi proliferarea CMNV.

c) Hormonul natriuretic atrial secretat la nivel atrial ca urmare a distensiei pereţilor; el reduce secreţia de renină, blochează efectele vasoconstrictoare ala angiotensinei II, inhibă secreţia de aldosteron şi eliberarea de norepifedrină.

Tablou clinic

Anamneza poate scoate în evidenţă o serie de simptome diferite la nou-născut şi sugar

Alte informaţii relevante ce trebuie căutate sunt: prematuritatea, displazia bronhopulmonară, insuficienţa creşterii, traumatismele craniene sau abdominale, dietă (inclusiv folosirea cofeinei, consumului de sare), somnul, condiţiile de viaţă şi muncă, fumatul, consumul de alcool.

Antecedentele heredocolaterale şi în special istoricul familial de hipertensiune arterială, boli endocrinologice, facomatoze sau boli renale au importanţă.

Examenul fizic

Preadolescentul şi adolescentul cu HTAE poate fi complet asimptomatic, boala fiind descoperită întâmplător cu ocazia unui examen de rutină sau atunci când este examinat cu ocazia participării la o competiţie sportivă. Uneori poate fi prezentă o simptomatologie nespecifică: cefalee, adeseori occipitală, apărută dimineaţa la trezire, astenie fizică, insomnie, palpitaţii, precordialgii nespecifice.

Examinarea fizică va căuta semne de HTA secundară:

- indexul de masa corporală pentru un eventual sindrom metabolic;
- tahicardia prezentă în hipertiroidie, feocromocitom sau neuroblastom;
- retardul creşterii în greutate ce poate evidenţia o insuficienţă renală cronică;
- petele „café au lait” prezente în neurofibromatoză;
- mase abdominale prezente în tumora Wilms sau boala rinichiului polichistic;
- zgomote epigastrice sau abdominale întâlnite în coarctaţia aortei abdominale saui stenoza de arteră renală
- diferenţa între valorile TA la membrele superioare şi inferioare prezente în coarctaţia de aortă toracică;
- modificări de volum ale tiroidei prezente în hipertiroidism;
- virilizare sau ambiguitate în hiperplazia adrenală;
- stigmate de: sindrom Williams, Turner, von Hippel-Landau, Bordet-Biedl.

Atunci când boala este deja complicată trebuie depistate semnele complicaţiilor HTA: encefalopatia hipertensivă, accidente cerebrovasculare, insuficienţa ventriculară acută, insuficienţa cardiaca, boala subclinică aterosclerotică a arterelor coronare.

Examene paraclinice

Examenele de laborator trebuie sa identifice cauzele de HTA:

- Examenul sumar de urină şi urocultura; în general sunt normale, însă acestea sunt modificate în pielonefritele cronice şi alte boli renale şi se vor efectua la toţi copiii cu valori ale TA persistent ≥ decât percentila 95; dozarea creatininei şi/sau a ureei sanguine ne aduce informaţii asupra constituirii unei insuficienţe renale
- Dozarea potasemiei permite punerea unui diagnostic de HTA prin hiperaldoste-ronism primar (valori sub 3,5mEq/l) precum şi pentru monitorizarea terapiei diuretice.
- Dozarea valorilor lipidelor şi glicemiei sunt necesare pentru identificarea hiperlipidemiei (şi a altor anomalii ale acestora) precum şi valorilor crescute ale glicemiei; acestea se vor efectua la pacienţi supraponderali cu TA cuprinsă între percentul 90-94, la toţi pacienţii cu TA ≥ decât percentila 95, la copii cu HTA prevenind din familii de hipertensivi precum şi la cei cu boală renală cronică.
- Examinarea fundului de ochi trebuie efectuat la toţi copiii la care s-au identificat modificări vasculare retiniene.

Stadiile fundului de ochi

- Stadiul I – îngustarea lumenului arterial;

- Stadiul II – scleroza adventicei arterei care capătă aspect strălucitor (fir de argint) şi la încrucişarea cu o venă produce o comprimare (semnul Salus-Gun);
- Stadiul III – apariţia hemoragiilor retiniene;
- Stadiul IV – apariţia edemului papilar.

Radiografia toracică poate aduce informaţii despre o eventuală hipertrofie ventriculară stângă (arcul inferior stâng bombat, indice cardiotoracic mai mare de 0,5).

Electrocardiograma poate arăta o mare varietate de modificări, de la aspecte morfologice normale până la semne de dilataţie atrială stângă şi/sau hipertrofie ventriculară stângă şi modificări ale segmentului ST şi undei T.

Ecocardiografia este necesară în depistarea HVS; se impune evaluarea:
- grosimii peretelui posterior al VS şi/sau grosimea SIV;
- raportul SIV/peretele posterior al VS;
- masa VS; -prin folosirea ecocardiografiei , hipertrofia VS a fost separată la 34-38% din copii şi adolescenţi având HTA netratată;
- indicele de masă a VS - majoritatea celor cu valori ale TA peste percentila 90% aveau un index de masă ventriculară stângă mai mare de 51g/m2 suprafaţă corporală;
- examinarea geometriei VS.

Evaluarea paraclinică ulterioară se impune atunci când sunt necesare depistarea cauzelor secundare ale HTA:
- ecografia renală şi examen Doppler al arterelor renale;
- cistoureterografie micţională;
- scintigrafie renală;
- tomografie computerizată renală şi de glande suprarenale;
- concentraţia urinară a catecolaminelor, metanefrinelor, acidului vanil-mandelic; dozarea catecolaminelor plasmatice;
- activitatea reninei plasmatice;
- nivelul aldosteronului în plasmă şi urină pe 24 ore;
- dozarea cortizolului în urina pe 24 ore;

Alte teste:
- monitorizarea TA pe parcursul a 24 ore pentru a identifica cazurile de „white-coat hypertension” sau pentru a obţine informţii despre momentul afectării organelor ţintă;
- polisomnografia ajută să identifice manifestările din timpul somnului asociate cu HTA.

Tratamentul hipertensiunii arteriale

Tratamentul nonfarmacologic

Măsurile nonformacologice sunt importante pentru toţi pacienţii cu hipertensiune arterială în funcţie de etiologie şi severitate la copii cu forme uşoare sau moderate de HTA, aceste măsuri putând scădea TA până spre valorile normale.

Aceste măsuri pot, de asemenea avea un rol în profilaxia apariţiei complicaţiilor HTA la copil sunt necesare:
- reducerea greutăţii;
- regim hipocaloric;
- reducerea ingestie de sare;
- suplimentarea cu potasiu a dietei;
- exerciţii fizice aerobice şi izotonice;
- reducerea activităţilor stresante
- cambaterea tulburărilor de somn
- oprirea fumatului şi a consumului de alcool

Tratamentul farmacologic

Indicaţiile terapiei farmacologice în HTA la copil sunt în principal, în HTA secundară.

Când este indicată terapia farmacologică, aceasta va fi înițiată cu un singur medicament; la copil se folosesc medicamente din clasa: inhibitorilor enzimei de conversie, blocanţi ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, blocante ai canalelor de calciu şi diuretice.

I. Inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)

Acţiuni:

- inhibă enzima de conversie blocând astfel producerea de angiotensină;
- reduce sinteza de noradrenalină şi producerea de norepinefrină;
- blochează degradarea bradikininei; creşte producţia de prostaglandine cu rol în vasodilatație;
- produce vasodilatație renală cu accentuarea natriurezei; de aceea este indicată în HTA chiar dacă există retenție azotată.

Medicament	Doza	Intervalul doze	Comentarii
Captopril Enalapril Fasinopril Lisinopril Quinapril	- inițial 0,3-0,5mg/kg/ doză; - maximum 6mg/kg/zi. - inițial 0,08mg/kg/zi pâna la 5mg/kg/zi; - maximum 0,6mg/kg/ zi pâna la 40mg/zi. - copii >50kg; - inițial 5-10mg/zi; - maximum 40mg/zi. - inițial 0,07mg/kg până la 5mg/kg; - maximum 0,6mg/kg/ zi pâna la 40mg/zi. - inițial 5-10mg/zi; - maximum 80mg/zi	3 doze/zi 2-4 doze/zi 4 doze/zi 4 doze/zi 4 doze/zi	1. Toţi inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați în sarcină; 2. Verificarea periodică K seric şi a creatininei pentru a monitoriza hiperkaliemia şi azotemia; 3. Tusea şi edemul alergic a fost prezent la unele medicamente din această clasă. 4. Inhibitorii enzimei de conversie sunt limitați de a se administra la copii ≥ 6 ani şi având clearance-ul creatininei ≥ 30ml/min/1,73m^2 (aceste medicamente scad presiu-nea în arteriola eferentă ducând la diminuarea presiunii de filtrare, deci a fracţiei de filtrare ducând la IRA.

II. Blocanţi ai receptorilor de angiotensină

Acţiune:

- receptorii de angiotensină sunt: AT-1 (care este responsabil pentru efectele cardiovasculare a Ang II) şi AT-2 (responsabil pentru efectele de proliferare şi diferenţiere acelulelor musculare netede);
- blocarea receptorilor AT-1 are rol important în inhibarea sistemului renină-angiotensină;

Medicamen t	Doza	Intervalul dintre doze	Comentarii
Irbesartan Losartan	- 6-12 ani-75-150mg/zi; - ≥ 13ani -150-300mg/ zi. - inițial 0,7mg/kg/zi până la 50mg/kg/zi; - maximum 1,4mg/kg/ zi până la 100mg/zi.	4 doze/zi 4 doze/zi	1. Contraindicaţi în sarcină; 2. Verificarea periodică K seric şi a creatininei pentru a monitoriza hiperkaliemia şi azotemia; 3. Aceste medicamente sunt limi-tate de a se administra la copii ≥ 6 ani şi la cei care au clearance-ul creatininei ≥ 30ml/min/1,73m2.

III. Betablocante

Acţiuni:

- reduc srenina plasmatică şi implicit angiotensina II;
- scad debitul cardiac;
- majoritatea scad rezistenţa periferică totală;
- reduc activitatea vasomotorie simpatică.

Medicament	Doza	Intervalul doze	Comentarii
Atenolol	- iniţial 0,5-1mg/kg/zi; - maximum 2mg/kg/zi până la 100mg/zi.	2-4 doze/zi	1. Sunt contraindicate în astm şi insuficienţa cardiacă evidentă. 2. Va fi schimbată doza în funcţie de frecvenţa cardiacă. 3. Influenţează negativ performan-ţele sportive. 4. Nu se vor administra în diabetul insulino-dependent
Bisoprolol	- iniţial 2,5/6,25 mg/zi; - maximum 10/6,25 mg/zi.	2-4 doze/zi	
Metoprolol	- iniţial 1-2mg/kg/zi; - maximum 6mg/kg/zi până la 200mg/zi.	2-4 doze/zi	
Propranolol	- iniţial 1-2mg/kg/zi;	2 doze/zi	

IV. Blocantele canalelor de calciu

Acţiuni:

- prin bloacarea intrării Ca în celulă (prin canalele L la nivelul miocar-dului şi vaselor) împiedică formarea legăturii actină-miozină (care se realizează prin acţiunea urozinkinazei dependentă de legătura dintre calciu şi calmodulinul din celula musculară);
- aceste medicamente blocând intrarea Ca în celulă va apărea vasodi-lataţia şi reducerea contractilităţii musculare;
- de asemenea au şi acţiune de inhibare a receptorilor.

Medicament	Doza	Intervalul doze	Comentarii
Amlodipine	- 6-17 ani 2,5-5 mg odata/zi.		Deoarece cresc activitatea şi dau tahicardie sunt contraindicate în stenoza de aortă strânsă, insufi-cienţa cardiacă gravă şi tulburări de conducere atrio-ventriculară
Felodipine	- iniţial2,5mg/zi; - maximum 10 mg/zi.		
Isradipine	- inţial 0,15-0,2 mg/kg/ zi; - maximum 0,8 mg/zi până la 20mg/zi.		
Extended -release nifedipine	- iniţial 0,25-0,5 mg/ kg/zi; - maximum până la 120mg/zi.		

V. Inhibitori adrenergici centrali

Acţiuni:

- prin stimularea receptorilor alfa-2 (din jurul nucleului tracutlui solitar şi pe cei imidazolici centrali) inhibă eliberarea de norepifedrină (la nivel central) ducând la vasodilataţie periferică.

Medicament	Doza	Intervalul doze	Comentarii
Clonidine	copii ≥ 12 ani: - iniţial 0,2mg/zi - maximum 2,4mg /zi	2 prize	

VI. Inhibitori alfaadrenergici

Acţiuni:

- prin blocarea receptorilor 1-postsinaptici relaxează musculatura vasculară

Medicament	Doza	Comentarii
Doxazosin Prazosin Terazosin	- iniţial 1mg/zi; - maximum 4mg/zi. - iniţial 0,05-0,1mg/kg/ zi; - maximum 0,5mg/kg/ zi. - iniţial 1mg/zi; - maximum 20mg/zi.	1. Pot cauza hipertensiune ortosta-tică şi sincope la primele doze. 2. Înaintea începerii tratamentului se suspendă diureticele pentru a preveni hipotensiunea ortostatică gravă.

VII. Vasodilatatoarele directe

Acţiuni:

- prin reducerea Ca intracelular (hidralazina) sau prin deschiderea canalelor de K (monoxidilul) produc vasodilataţie

Medicament	Doza	Comentarii
Hydralazine Minoxidil	- iniţial 0,75mg/kg/zi; - maximum 7,5mg/kg/ zi până la 200mg/zi. - copii <12ani: - iniţial 0,2mg/kg/zi; - maximum 50mg/zi - copil ≥12 ani: - iniţial 5mg/zi; - maximum 100mg/zi.	1.Pot produce tahicardie şi retenţie de lichide. 2.Hydralazina poate cauza sindom lupic-like. 3.Minoxidilul poate cauza hirsu-tism şi uneori reacţii pericardice

VIII. Diuretice

Medicament	Doza	Intervalul dintre doze	Comentarii
a) Diuretice tiazidice ***Acţiune***: - inhibă reabsorbţia de na în nefromul distal			1. Toţi pacienţii trataţi cu diuretice vor fi monitorizaţi d.pd.v. electrolictic. 2. Diureticele economisitoare de potasiu pot cauza severe hiperkaliemii în special când se administrează cu inhibitori ai enzimei de conversie.
Hidroclorotiazida	- iniţial 1mg/kg /zi; - maximum 3mg /kg/zi până la 50mg/zi.		
Chlorthalidon	- iniţial 0,3mg /kg/zi. -maximum 2mg /kg/zi până la 50mg/zi.		
b) Diuretice de ansă ***Acţiune:*** - blochează contratransportul (la nivelul ramului ascendent al ansei Henle) al ionilor de Na^+, K^+, Cl^-, H^+			
Furosemid	- iniţial 0,5-2mg/kg/ doză; - maximum 6mg /kg/ zi.		
c) Diuretice economisitatoare de K ***Acţiune:*** - inhibă schimbul Na/K la nivelul nefronului distal			
Spironolactona	- iniţial 1mg/kg /zi; - maximum 3,3 mg/ kg/zi.		
Triamteren	- iniţial 1-2mg /kg/zi; - maximum 3-4 mg/ kg/zi până la 300mg/ zi.		
Amilorid	- iniţial 0,4-0,625 mg/ kg/zi; - maximum 20 mg /zi		

BIBLIOGRAFIE

1. Hindmarsh PC, Brook CG. Evidence for an association between birth weight and blood pressure. *Acta Paediatr Suppl*. Feb 1999;88(428):66-9.
2. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. Aug 2009;20(6):295-302.
3. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors în school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. May 1975;86(5):697-706.
4. Moore VM, Cockington RA, Ryan P, Robinson JS. The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood. *J Hypertens*. Jul 1999;17(7):883-8.
5. Simsolo RB, Romo MM, Rabinovich L, et al. Family history of essential hypertension versus obesity as risk factors for hypertension în adolescents. *Am J Hypertens*. Mar 1999;12(3):260-3.
6. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension în school-aged children. *Pediatrics*. Mar 2004;113(3 Pt 1):475-82.
7. NHLBI. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure în Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure în children and adolescents. *Pediatrics*. Aug 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
8. Gruskin AB. Factors affecting blood pressure. In: Drukker A, Gruskin AB, eds. *Pediatric Nephrology: Pediatric and Adolescent Medicine*. 3rd ed. Basel, Switzerland: Karger; 1995:1097.
9. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry în hypertensive children: a collaborative study of the Internaţional Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*. Feb 2004;113(2):328-33.
10. University of Michigan Health System. Essential hypertension. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2009 Feb.

11. Aeberli I, Spinas GA, Lehmann R, l'Allemand D, Molinari L, Zimmermann MB. Diet determines features of the metabolic syndrome în 6- to 14-year-old children. *Int J Vitam Nutr Res*. Jan 2009;79(1):14-23

VII.17. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

C. IORDACHE

Hipertensiunea pulmonară se defineste ca presiunea medie în artera pulmonară peste *25mmHg* sau peste *30 mmHg în* timpul efortului. Organizatia Mondiala a Sănătăţii a publicat un sistem al diverselor etiologii ale hipertensiunii pulmonare. Sindromul Eisenmenger se refera la defecte structurale cardiace cu şunt care duc la hipertensiune pulmonară şi inversiunea şuntului. Şuntul initial stânga-drepata este convertit în şunt dreapta-stanga datorita presiunilor crescute în artera pulmonară şi asociaza boala vasculara pulmonară.

Subtipurile de malformaţii cardiace care pot cauza boala pulmonară vasculara sunt urmatoarele:

- Presiune venoasă pulmonară crescuta - stenoza mitrala, cor triatriatum, reintoarcere venoasă pulmonară obstruata;
- Flux arterial pulmonar crescut - DSA, fistula arterio-venoasă sistemica, anomalie totala de intoarcere venoasă pulmonară;
- Flux şi presiune arterial crescuta-DSV larg, persistenta larga de canal arterial, trunchi arterial comun, ventricul unic cu flux pulmonar sanguin neobstruat.
- Fluxul pulmonar crescut si/sau presiunea arterială pulmonară crescute pot determina remodelarea microvascularizatiei pulmonare cu obstructie secundara a fluxului pulmonar. Acest lucru poarta denumirea de boala pulmonară vasculara obstructiva.
- Instalarea hipertensiunii pulmonare este insa un proces de durata, cu creşterea rezistentei vasculare pulmonare, şi presupune urmatoarele etape:
- Disfuncţie endoteliala, cu vasocontrictie initiala, reversibila, cu alterarea echilibrului vasoconstrictie-vasodilatatie, factori inhibitori ai cresterii sau/si ai proliferarii;
- Alterari morfologice ale arteriolelor, datorata proliferarii endoteliale, proliferare şi remodelare de tip vascular (tip plexifrom);
- Hipertrofia mediei arteriolare şi tromboza în situ (ireversibil).

În general, cateterismul cardiac ofera toate informatiile necesare pentru a defini severitatea hipertensiunii pulmonare. Evaluarea în timpul cateterismului cardiac poate determina gradul hipertensiunii prin masurarea directa a presiunilor intracardiace şi a presiunilor arteriale pulmonare. Mai mult, se poate evalua daca hipertensiunea este reversibila sau partial reversibila la oxid nitric şi oxigen 100%, pentru a determina daca pacienţii sunt eligibili pentru tartament chirurgical. Pacienţii cu sindrom Eisenmenger adevarat sunt considerati inoperabili. Hipertensiunea lor pulmonară este fixa, şi boala pulmonară vasculara obstructiva este considerate ireversibila. Inchiderea defectului şi eliminarea suntului dreapta-stanga (cunoscut ca "pop-off" fiziologic a presiunilor drepte) determina insuficienta ventriculară dreapta.

Clasificarea şi stadializarea hipertensiunii pulmonare

Clasificarea Veneţia 2003 a Hipertensiunii Pulmonare

Hipertensiune arterială pulmonară

- Hipertensiune venoasă pulmonară
- Hipertensiunea arterială hipoxemica
- Hipertensiune pulmonară asociata tromboembolismului cronic
- Hipertensiunea arterială pulmonară de diverse cauze

1. Hipertensiunea arterială pulmonară

- Idiopatica

- Familiala
- Asociata cu:
  - Boli de colagen
  - Şunturi sistemico-pulmonare congenitale
  - Hipertensiunea portala
  - Infecţia cu HIV
  - Medicamente şi toxice (aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, ulei de rapita toxic)
  - Altele: distiroidii, boli de stocaj ale colagenului(glicogenoza tip 1a -boala Von Gierke), boala Gaucher, telangiectazia hemoragica ereditara (Osler-Rendu-Weber), hemoglobinopatii (β-talasemia, siclemia), boli mieloproliferative, splenectomia chirurgicala.
- Asociata cu afectare venoasă sau capilara semnificativa:
  - Boala veno-ocluziva pulmonară;
  - Hemangiomatoza capilara pulmonară

2. Hipertensiunea venoasă pulmonară

- Boli cardiace artriale sau ventriculare stângi
- Valvulopatii stângi

3. Hipertensiunea arterială pulmonară asociata cu hipoxemie

- Bronhopneumopatia cronica obstructiva
- Pneumopatii intesrtitiale
- Sindromul de apnee în somn
- Hipoventilaţia alveolara
- Expunerea cronica la altitudini inalte
- Boli respiratorii neonatale
- Anomalii de dezvoltare

4. Hipertensiunea pulmonară asociata trombozei si/sau bolii embolice cronice

- Obstructia trombo-embolica proximala a arterelor pulmonare
- Obstructia trombo-embolica distala a arterelor pulmonare
- Embolia pulmonară(tumora, paraziti, corp strain)

5. Cauze diverse

- Sarcoidoza
- Histiocitoza X
- Limfangiomatoza
- Compresia extrinseca a vaselor pulmonare (adenopatie, tumora, fibroza mediastinala).

Clasificarea functionala OMS a hipertensiunii

Clasa I – fara limitarea activitatii fizice obisnuite;activitatea fizica obisnuita nu produce simptome (dispnee, fatigabilitate, dureri precordiale, presincopa)

Clasa II – limitarea moderata a activitatii fizice. Nu exista alt discomfort. Activitatea fizica normala produce simptome (dispnee, fatigabilitate, dureri precordiale, presincopa)

Clasa III – limitare marcata a activitatii fizice. Activitatea fizica obisnuita produce simptome (dispnee, fatigabilitate, dureri precordiale, presincopa)

Clasa IV – limitarea marcata a activitatii fizice şi eventual semne de insuficienta ventriculară dreapta. în repaus, sunt prezente dispneea si/sau fatigabilitatea. Simptomele sunt accentuate de orice activitate fizica.

Pacienţii cu HTAP pot fi asimptomatici pentru perioade lungi de timp. Rezistenta vasculara pulmonară crescuta previne incarcarea circulatiei pulmonare şi simptomele de insuficienta cardiaca, ceea ce întârzie diagnosticul.

In prima săptămână de viata cand rezistenta vasculara pulmonară începe sa scada spre nivelele adulţilor, un nou născut cu DSA larg, DSV sau persistenta de canal arterial poate avea simptome de insuficienta cardiaca datorita şuntului mare stânga-dreapta. Acest lucru se poate manifesta doar prin creştere ponderala modesta.

Nou nascutii cu aceleasi malformaţii care mentin rezistenta vasculara pulmonară crescuta au un sunt stânga-dreapta mai mic şi un flux pulmonar diminuat. în consecinta, aparitia sindromul Eisenmenger poate nu fi detectata la copiii cu rezistenta vasculara pulmonară crescuta şi defecte structurale largi, deoarece nu se aude un suflu sistolic sau un murmur diastolic şi nu apar simptomele de insuficienta cardiaca.

Pacienţii pot avea o perioada cu creştere ponderala insuficienta, reflectand insuficienta cardiaca congestiva, care se amelioreaza pe masura ce presiunea pulmonară creste şi scade incarcarea circulatorie. Indicii ale acestor diagnostice pot fi doar dispneea la efort şi intoleranţa la efort. Aceste simptome se pot accentua odata cu varsta, mai ales în adolescenta , şi poate progresa spre letargie şi episoade de sincopa.

Eritrocitoza secundara cianozei cronice este o adaptare la nivelurile circulatorii scăzute ale oxihemoglobinei, şi este prezenta la cei mai multi pacienţi. Policitemia excesiva determina creşterea hematocritului peste 65% şi poate determina sindromul de hipervascozitate. Hipervascozitatea poate determina evenimente tromboembolice, complicatii cerebro-vasculare,epistaxis, dureri toracice datorita infarctului pulmonar şi hemoptizii. Cele mai multe dintre aceste simptome sunt nespecifice .

Examen fizic

Semnele şi simptomele difera în funcţie de severitatea bolii. La debut, nou nascutii cu comunicare sistemico-pulmonară larga are supraincarcare circulatorie pulmonară cu semne de cord pulmonar. Initial cianoza lipseste şi nou nascutii prezinta semne şi simptome de insuficienta cardiaca. De asemenea, se pot intalni:

- Tahipnee, batai ale aripioarelor nazale şi tahicardie.
- precordium hiperactiv, suflu sistolic, regurgitare diastolică (tributare bolii cardiace de baza) şi hepato-splenomegalie.
- Întârzierea timpului de colorare capilara este semn de debit cardiac scăzut.

Odată cu creşterea rezistentei vasculare pulmonare, în circulatia pulmonară ajunge mai puţin sânge cu creşterea progresiva a presiunii arteriale pulmonare. Dispar semnele de insuficienta cardiaca. VD se hipertrofiaza, cu asimentrie toracică, cu varful VD care se mareste şi P2 palpabil (sunetul de inchidere al valvelor pulmonare care se palpeaza datorita fortei).

Odată cu creşterea rezistentei pulmonare, apare scăderea relativa a suntului stânga-dreapta, initial cu perioade inversare a şuntului sau şunt bidirectional, urmate apoi de cianoza, aparitia degetelor hipocratice şi policitemie.

Un punct în evoluţia sindromului Eisenmenger este o imbunatatire aparenta a starii clinice, în ciuda faptului ca terapia pentru insuficienta cardiaca congestiva nu se schimba. Reprezintă o stare fiziologica normalizata cauzata de agravarea progresiva a bolii pulmonare vasculare obstructive, cu rezolutia supraincarcarii circulatorii pulmonare şi a insuficientei cardiace.

Cauze

Cauzele potentiale de aparitie a bolii pulmonare vasculare obstructive şi a sindromului Eisenmenger sunt reprezentate de:

- Şunturi cu volume şi presiuni crescute
  - DSV larg
  - Ventricul unic sau defecte nebalansate cu comunicari intraventriculare (ex. VD cu dubla iesire, trunchi arterial comun)
  - Persistenta de canal arterial
  - Comunicari aorto-pulmonare(fereastra aorto-pulmonară)
- Comunicări cu volume crescute şi presiuni scăzute

- DSA
- Anomalii partiale sau totale de conectare venoasă fara obstructie
- Canal atrio-ventricular partial sau incomplet/DSA

- Presiuni venoase pulmonare crescute
  - Cor triatriatum sau stenoza mitrala supravalvulara
  - Conectare venoasă pulmonară anormala obstruata
  - Stenoza venoasă pulmonară
  - Stenoza mitrala

Examinari paraclinice

- Hemoleucograma - policitemie, în special în carente de fier(microcitoza, hipocromie); hemoglobina şi hematocritul cresc ca raspuns la agravarea cianozei
- Cresc acidul uric şi nivelurile bilirubinei datorita policitemiei.
- Saturatie în oxigen este scăzuta.
- Presiunea arterială a oxigenului este scăzuta datorita şuntului dreapta-stanga şi presiunea partiala a CO2 este scăzuta secundar tahipneei de repaus.

Studii imagistice

- Radiografia toracică
  - In stadiile incipiente, apare tipic fluxul pulmonar crescut cu marirea VD sau marire biventriculară, marirea AD sau marire biatriala, incarcare pulmonară vasculara şi marirea arterei pulmonare principale.
  - Boala pulmonară progresiva arata o silueta cardiaca normala cu dilatarea arterei pulmonare principale şi a ramurilor sale fara semne de incarcare pulmonară circulatorie.
  - La pacienţii cu boala pulmonară avansata, radiografia toracică arata un cord normal, scăderea circulatiei pulmonare periferice şi distale, infarct pulmonar si/sau persistenta de canal arterial.

Radiografiile toracice arata marirea arterei pulmonare drepte şi a arterei pulmonare principale.

- Ecocardiografia
  - Ecocardiografia bidimensionala arata trasaturile particulare ale defectelor cardiace structurale.
  - Ecocardiografia Doppler arata directia fluxului intracardiac.
  - Ecocardiografia Doppler pulsata cuantifica şuntul intracardiac, presiunile din VD, şi estimarea presiunilor medii sistolice şi diastolice din artera pulmonară dupa ecuatia modificata a lui Bernoulli.

Electrocardiograma în 12 derivatii arata semne de defect cardiac subiacent şi semne de hipertrofie ventriculară dreapta, incluzand unde R inalte în V1, unde S adanci în V6 si/sau anomalii ale segmentului ST şi undelor T, unda P pulmonară, şi aritmii atriale şi ventriculare.

- Cataterizarea cardiaca permite:
  - Examinarea structurii intracardiace şi excluderea cauzelor potential reversibile de hipertensiune pulmonară.
  - Evaluarea funcţiei ventriculare sistolice şi diastolice.
  - Evaluarea şuntului.
  - Determinarea presiunii şi fluxului arterial pulmonar.
  - Calcularea rezistentei vasculare pulmonare.
  - Determinarea reversibilitatii hipertensiunii vasculare pulmonare: daca presiunile arteriale pulmonare nu scad dupa administrarea de O2 100% sau dupa inhalarea de oxid nitric, hipertensiunea pulmonară este ireversibila, şi pacientul nu poate deveni candidat pentru intervenţia chirurgicala.

Cateterizarea cardiaca este una dintre metodele de diagnostice necesare initierii tratamentului vasodilatator.

- Angiografia pulmonară arata modificarile structurale în patul vascular pulmonar. Modificarile ireversibile (stadiul III din clasificare lui Heat şi Edwards) se pot vizualiza şi includ arborizatie normala, tortuozitate, ingustare arteriolara sau arteriole pulmonare taiate.

Examen histologic

în 1958, Heath şi Edwards au propus o clasificare graduala histologica a bolii pulmonare vasculare care corespunde cu durata şi severitatea leziunilor cauzate de presiunile şi volumele pulmonare crescute. Aceasta clasificare a fost facuta dupa biopsii din portiuni izolate de plaman, desi se poate biopsia şi diferite portiuni pulmonare. în acest moment, biopsia pulmonară este rareori necesara. Combinarea angiografiei pulmonare cu masurarea în hemodinamicii pulmonare este suficienta pentru terapie.

Clasificare

- Stadiul I - hipertrofia mediei(reversibila)
- Stadiul II - hiperplazia celulara a intimei în artere musculare anormale(reversibila)
- Stadiul III - ocluzia lumenului datorita hiperplaziei intimei tesutului fibroelastic (partial reversibil)
- Stadiul IV - dilatatie arteriolara şi subtierea mediei (ireversibil)
- Stadiul V - leziuni plexiforme, cu formare angiomatoida (terminal şi ireversibila)
- Stadiul VI - arterita fibrinoida sau necrozanta (terminal şi ireversibil)

Diagnosticul diferential

- acidoza metabolica
- defect septal aorto-pulmonar
- defect septal atrio-ventricular complet
- cardiomiopatie obstructiva
- boala valvulara mitrala congenitala
- VD cu dubla iesire şi transpozitie
- stenoza mitrala dobandita
- stenoza mitrala congenitala
- stenoza mitrala supravalvulara
- conectari anormale venoase pulmonare partiale şi totale
- persistenta de canal arterial
- hipertensiune pulmonară idiopatica
- hipertensiune pulmonară neonatal persistenta
- infarct pulmonar
- insuficienta respiratorie
- tetralogie Fallot cu agenezie de valva pulmonară
- conectare venoasă pulmonară anormala totala
- transpozitie de vase mari
- atrezie de tricuspida
- trunchi arterial comun
- DSV

Tratament

1. Tratament medical

Aceasta difera în funcţie de vârsta pacientului, gradul cianozei şi gradul policitemiei. Pacienţii asimptomatici necesita evaluare periodica. Toti pacienţii cu sunt dreapta-stanga pot avea urmatoarele complicatii: sincope, embolii paradoxale, AVC si/sau abcese cerebrale; policitemie, hemoptizii, infarct pulmonar, insuficienta cardiaca congestiva, endocardita infectioasa.

Mare parte din tratamentul sindromul Eisenmenger a fost studiata pentru hipertensiunea pulmonară idiopatica. Datorita similitudinilor celor doua entitati, terapia utilizata în hipertensiunea pulmonară idiopatica este foarte atractiva pentru a fi folosita în tratamentul sindromului Eisenmenger. Aceasta include:

- Administrarea de O2: desi acest lucru nu a aratat vreun beneficiu în scăderea mortalitatii, este folosit de rutina la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. Se foloseste nocturn şi în calatoriile cu avionul.
- Terapia vasodilaltatoare: studiile pe pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatica a aratat un dezechilibru între vasoconstrictori (endotelina, tromboxan) şi vasodilatatori (prostacicline, oxid nitric) în vascularizatia pulmonară, şi terapia curenta este tintita pentru corectarea acestui dezechilibru. Unele studii au aratat imbunatatirea hipertensiunii pulmonare cauzate de malformaţii cardiace congenitale.
- Blocanţii de canale de calciu au fost studiati cei mai mult la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. Totusi, trebuie restrictionata folosirea lor la pacienţii cu hipertensiune pulmonară responsiva la vasodilatatie în timpul cataterizarii cardiace. Nu a fost aratat un alt beneficiu.
- Prostaciclinele
  - Cel mai vechi preparat, epoprostenolul necesita perfuzie venoasă continua prin cateter central datorita timpului scurt de acţiune (5 minute). Pacienţii trebuie sa aiba o pompa portabila şi trebuie sa mentina medicamentul la o temperature scăzuta în timpul perfuziei. Tratamentul este extreme de costisitor (100 000 $ annual). Amelioreaza presiunea pulmonară, oxigenarea, calitatea vietii pacientului.
  - Treprostinilull este un analog de prostaciclina care se administrează continuu subcutanat, fara date insa despre folosirea la copii.
  - Iloprostul este o prostaciclina inhalatorie care se administrează intermitent 6-9 ori pe zi via nebulizator şi este aprobat pentru adulţii cu hipertensiune pulmonară idiopatica. Date preliminare arata o posibila eficacitate la copii cu hipertensiune pulmonară de cauza cardiaca. Totusi, poate cauza bronhospasm, cu utilizare limitata.
- Antagonistii de receptori ai endotelinei
  - Endotelina este un vasoconstrictor potent, antagonistul receptorului pntru endotelina - Bosentanul este aprobat pentru pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatica. Au fost aratate beneficii şi la pacienţii cu sindrom Eisenmenger.
  - Ambrisentanul a fost aprobat recent pentru pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatica. Este un antagonist specific al receptorului tip 1A pentru endotelina. Datele despre folosirea în sindromul Eisenmenger sunt limitate.
- Oxidul nitric - se foloseste la pacienţii cu hipertensiune pulmonară severa prin dispozitive ambulatorii.
- Inhibitorii de fosfodiesteraza: Sildenafilul a fost aprobat recent pentru taramentul hipertensiunii pulmonare idiopatice. Actioneaza prin inhibitia fosfodiesterazei 5, crescand guanozil monofofatul ciclic(GMPc) şi determina relaxare vasculara. Actioneaza sinergic cu oxidul nitric. Se foloseste la pacienţii cu sindrom Eisenmenger cu scăderea presiunii arteriale pulmonare. Experienta pediatrica în acest sens creste.

2. *Tratament chirurgical*

Nu exista metode chirurgicale de corectarea a defectelor cardiace congenitale odata ce sindromul Eisenmenger a trecut într-un stadiu ireversibil. Pentru pacienţii cu presiuni pulmonare sistemice sau suprasistemice şi insuficienta ventriculară dreapta iminenta, crearea unui DSA poate fi paliativa. De exemplu, un pacient cu rezistenta vasculara pulmonară crescuta secundara obstructiei venoase pulmonare, poate beneficia de un DSA creat chirurgical pentru a scadea incarcarea ventriculară dreapta.

Transplantul cord-plamani şi transplantul pulmonar uni sau bilateral cu sau fara rezolvarea anomaliei congenital cardio-vasculare sunt procedure viabile şi sunt unicele optiuni chirurgicale pentru cei cu sindrom Eisenmenger.

Indicaţii

- Doar transplant pulmonar - în hipertensiunea pulmonară şi sindromul Eisenmenger cu anomalii cardiace corectabile chirurgical şi funcţie ventriculară dreapta mentinuta.
- Transplant cord-plamani – la pacienţii cu ventricul unic sau malformaţii cardiace complexe şi cei cu insuficienta ventriculară dreapta severa.

Rezultate: se pot obtine rezultate foarte bune, cu reintoarcerea la funcţia pulmonară normala. Totusi, cateva probleme donor-specifice pot complica transplantarea. Putini donori sunt acceptati pentru donarea plamanilor sau cord-plamani fata de donarea cordului singura. Mai mult, folosirea donatorilor cu dimensiuni ale organelor prea mari este limitata. O diferenta de greutate peste 20% este o contraindicatie pentru donare. Supravietuirile la 5 şi 10 ani postransplant sunt scăzute atunci cand se compara transplantul cord-plamani fata de cel al cordului.

Complicatii

- Sincopa
- Moartea subita
- Insuficienta cardiaca congestiva
- Aritmii
- Complicatii chirurgicale
- Abcese cerebrale
- Accidente vasculare cerebrale
- Infarct [ulmonar
- Hemoptizii
- Hiperuricemie
- Endocardita infectioasa.

Pronostic

- Hipertensiunea pulmonară este este o boala fatala. Totusi, unii pacienţi ajung pana în decada a şasea de viaţă.
- Speranta de viata a pacienţilor cu sidnrom Eisenmenger este de 20-50 de ani, daca boala este diagnosticata şi tratata la timp.
- Debutul brusc al hemoragiei pulmonare este de obicei punctul în care apare progresia rapida a bolii.
- Mortalitatea la pacientele insarcinate şi sindrom Eisenmenger este de 50%. Deci este necesara o contraceptie eficienta. Cea mai buna este sterilizarea chirurgicala. Contraceptia orala sau dispozitivele implantabile promoveaza infarctul pulmonar prin activarea cascadei coagularii.

Medicatia vasodilatatoare

Analogii de prostaglandina

Prostaglandinele naturale şi analogii de prostaglandina dilata vasele sanguine cum ar fi areterele pulmonare. Studiile au aratat o reducere a mortalitatii şi o imbunatatire a simptomelor functionlae la copii.

Epoprostenolul (Flolan®)

Este un analog de prostaglandina I cu importante proprietati vasodilatatoare, cu acţiune imediata, şi timp de injumatatire de aproxiamtiv 5 minute. Mai mult, inhiba şi agregarea plachetara şi inhiba proliferarea muşchilui neted. Perfuzia cronica trebuie facuta prin cateter venos central.

Dozajul la adulţi

Perfuzia continua prin catater venos central de face printr-o pompa cu baterie externa. Se începe cu o doza de 2-4 ng/kg/min. Acest lucru se face intr-o unitate de terapie intensiva cu un cateter inserat în cordul drept. Ulterior, se titreaza doza, insa se ajunge la o doza maxima de 40 ng/kg/min la

un an de la începutul terapiei la unii pacienţi. Totusi, în acest moment nu se cunoaste doza maxima. La copii, doele nu au fost stabilite.

Coadministrarea cu anticoagulante sau agenti antiplachetari creste riscul de sângerare datorita efectelor asupra agregarii plachetare. Contraindicaţiile sunt reprezentate de: hipersensibilitate, boala membranelor hialine, şunt predominant stânga-dreapta, sindrom de detresa respiratorie, insuficienta cardiaca congestiva. Nu este cunoscut riscul fetal la oameni, dar a fost demonstrat la animale.

Trebuie administrat concomitent cu anticoagulante pentru a reduce riscul de tromboembolism. Intreruperea brusca sau scăderea dozajului determina reboundul hipertensiunii pulmonare.

Un studiu pediatric, a aratat ca Epoprostenolul creste supravietuirea, scade incadrarea în clasele Organizatiei Mondiale a Sănătăţii, creste toleranţa la efort şi imbunatateste creşterea ponderala la copiii cu hipertensiune pulmonară severa.

Iloprost (Ventavis®)

Este un analog sintetic al prostaciclinei I_2 care detrmina dilatatie la nivel arterial, atat sistemic cat şi pulmonar. Are indicatie pentru hipertensiune pulmonară la pacienţii din clsa III şi IV NYHA pentru imbunatatirea simptomatologiei, a tolerantei la efort, şi pentru a intarzia detreiorarea.

Dozajul la adult: initial 2,5mcg prin nebulizator, apoi doza de intretinere 5mcg/doza prin nebulizator de 6-9 ori/zi, daca doza initiala este tolerata. Bu trebuie adiministrat la un interval mai mic de 2 ore. Dozajul pediatric nu este cunoscut.

Poate potenta efectele hipotensive ale vasodilatatoareloe şi antihipertensivelor. Creste riscul de sângerare atunci cand este administrat concomitent cu anticoagulante.

Contraindicaţii: hipersensibilitatea. Se cunoaste riscul teratogen la animale, dar care pana în acest momenmt nu a fost demonstrat la om. Folosirea sa insa poate intrece riscul fetal.

În timpul iniţierii tratamentului este necesara monitorizarea semnelor vitale pentru detectia sincopei; se evita contactul cu ochii şi pielea şi ingestia orala. Inhiba funcţia plachetara cu relevanta clinica inca necunoscuta.

Antagonistii receptorilor de endotelina

Endotelina are un rol puternic vasoconstrictor la nivelul circulatieri pulmonare. Blocada receptorilor endotelinei amelioreazan efectele acesteia şi produce vasodilatatie la unii pacienţi.

Bosentan (Tracleer®)

Este un antagonist al receptorilor pentru endotelina cu indicaţii în tratamentul pacienţilor cu hipertensiune pulmonară clasa III şi IV a Organizatiei Mondiale a Sănătăţii, pentru ameliorarea tolerantei la efort şi întârzierea agravarii clinice. Inhiba constrictia vasculara şi creşterea presiunii pulmonare prin legarea competitiva la receptorii pentru endotelina tip 1 ETA şi ETB la nivel endotelial şi la nivel muscular neted. Aceasta determina scăderea semnificativa aindexului cardiac cu scăderea importanta a presiunii arteriale pulmonare, a rezistentei vasculare pulmonare şi a presiunii medii atriale drepte.

Endotelina este cel mai puternic vasoconstrictoe endogen. Deci, folosirea antogonistilor pentru receptorii ei este un tratament eficient cu studii realizate la adulţi. Experienta pediatrica este limitata, dar este în continua creştere. Datorita riscului teratogen mare, Boasentanul se prescrie printr-un program special.

Dozaj adulţi :

<40kg: 62,5mgX2/zi în doua prize, per os, maxim 125mg/zi

>40kg:62,5mgX2/zi în doua prize în primele 4 săptămâni, apoi se creste la 125mg/zi

Dozaj pediatric:

G<20kg-31,25mg în 2 prize

G=20-40kg-62,5mg în 2 prize

G>40kg-125mg în 2 prize

Toxicitatea Bosentanului este crescuta cand este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimelor CYP 450 2C9 şi CYP450 3A4 (de exemplu: ketocanzol, eritromicina, fluoxetin, sertralin,

amiodarona, ciclosporina A). Induce sinteza izoenzimelor mai sus mentionate, scazand concentratia plasmatica a drogurilor metabolizate de aceste, incluzand aici şi gliburidul şi alte hipoglicemiante, contraceptive hormonale, simvastatina şi posibil alte statine. Hepatotoxicitatea Bosentanului creste atunci cand este administrat concomitent cu gliburidul. Poate scadea nivelul plasmatic la Sildenafilului.

Contraindicaţii: hipersensibilitatea; se evita adiministrarea concomitenta cu ciclosporina A şi gliburid. Este contraindicata în sarcina. Beneficiul nu intrece riscul.

Precauţii: Bosentanul determina creşterea de cel puţin 3 ori a nivelelor transaminazelor în aproximativ 11% din cazuri. Detrmina şi creşterea bilirubinei(trebuie masurat nivelul transaminazelor inaintea începerii tratamentului msi apoi lunar). Se administrează cu atentie la pacienţii cu afectare hepatica anterioara, şi nu se administrează la pacienţii cu hepatopatie moderata sau severa. Nu se recomanda administrarea în timpul alaptarii. Se monitorizeazabcu atentie nivelurile hemoglobinei la o luna şi la 3 luni de la începerea tratamentului, şi apoi la 3 luni. Trebuie exclusa sarcina inaintea începerii tratamentului şi trebuie folosita o metoda de contraceptie sigura. Pot apare migrenele şi rinofaringita.

Ambrisentan (Letairis®)

Este un antagonist ai receptorilor pentru endotelina cu indicatie în hipertensiunea pulmonară clasa II şi III din clasificarea Organizatiei Mondiale a Sănătăţii. Creste toleranţa la efort şi scade progresia simptomatologia clinica. Inhiba constrictia vasculara şi creşterea presiunii arteriale pulmonareprin legarea competitiva la receptorii tip 1 ETA în endoteliu şi muşchiul neted vascular. Acest lucru determina creşterea indexului cardiac cu reducerea semnificativa a presiunii arteriale pulmonare, a rezistentei vasculare pulmonare şi a presiunii medii în AD. Datorita riscului teratogen şi a afectarii hepatice posibile, acest medicament se prescrie printr-un program special.

Dozaj adulţi: 5mg/zi, se poate creste la 10mg/zi daca este tolerata doza de 5mg; nu se mesteca, sparge sau se injumatateste tableta. Doza pediatrica nu este stabilita.

Inhibitorii izoenzimei CYP3A(ex.:ciclosporina, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) şi inhibitorii izoenzimei CYP2C19 (omeprazolul) scad eliminarea şi deci cresc nivelurile serice ale ambrisentanului. Inductorii acelorasi izoenzime (rifampin) cresc metabolismul ambrisentanului şi deci scad nivelurile serice ale acestuia.

Este contraindicat în sarcina. Beneficiul nu depaseste riscul.

Efectele adverse includ: edeme periferice, congestie nazala, sinuzita, flush facial; atentie în administrarea la cei cu suferinta hepatica moderata sau istoric de afectare hepatica moderata spre severa afecatrea hepatica poate apare, deci trebuie monitorizate bilirubina, transaminazele, şi trebuie exclusa sarcina. Femeile trebuiesa foloseasca cel puţin 2 metode de contraceptie sigure(cu exceptia folosirii dispozitivelor intrauterine de cupru sau sterilizare chirurgicala). Ambrisentanul poate scade hemopglobina şi hematocritul; acestea trebuie urmarite lunar, dupa ce au fost masurate la începutul tratamentului.Fata de alte vasodilatatoare, Ambrisentanul determina o afectare hepatica mai redusa.

Sixtasentanul

Studiile de pana în prezent, au aratat o reducere a mortalitatii şi a riscului de degradare critica a starii clinice mai buna fata de Bosentan, în tratamentul hipertensiunii pulmonare. Insa nu exista studii pediatrice.

<u>Inhibitorii de fosfodiesteraza 5</u>

Acesti agenti actioneaza sinergic impreuna cu oxidul nitric în promovarea relaxarii musculaturii netede vasculare.

Sildenafil(Revatio®, Viagra®)

Este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei 5. Acest lucru creste GMP ciclic prin guanilciclaza citosolica, care creste efectele vasodilatatoiare ale oxidului nitric. Oxidul nitric este un vasodilatator potent natural, care este folosit clinic ca agent inhalant. Sildenafilul şi alte droguri din aceasta categorie

pot fi administrate oral sau intravenos, şi prin intermediul oxidului nitric produc o scădere în presiunile din arterele pulmonare.

Dozaj la adult: 20mg/zi, per os. Doza pediatrica nu este stabilita; datele de pana acum arata o doza initiala de 0,25mg/kg per os. Daca aceasta este bine tolerata, se poate creste pana la 0,5mg/kg.

Taldalafilul

Este un nou inhibitor de fosfodiesteraza 5, care poate fi administrat impreuna cu Ambrisentanul, şi este aprobat pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare de aproximativ 1 an. Nu exista studii pediatrice care sa sugereze administrarea sigura a Taldalafilului la copil

Noua medicatie vasodilatatoare creste speranta de viata şi creste calitatea vietii la copii cu hipertensiune pulmonară, atat idiopatica cat şi asociata malformaţiilor congenitale de cord. Acest lucru a fost de mosntrat de un studiu[12], efectuat în Anglia, la care noua medicatie vasodilatatoare a fost administrata copiilor care în timpul cateterizarii cardiace nu au raspuns la inhalarea de oxid nitric sau oxigen 100%.

Un alt studiu pediatric, a aratat ca, Bosentanul este benefic la copii cu hipertensiune pulmonară severa secundara malformaţiilor cardiace, mai degraba decat la copii cu hipertensiune pulmonară idiopatica. Totusi, acelaşi studiu, arata necesitatea gasirii unor criterii uniforme de aplicare a medicatiei vasodilatatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Jeff L, Brian M Cummings. Pulmonary Hypertension, Eisenmenger Syndrome. 2007,*http://emedicine.medscape.com/article/898282-overview*
2. Hipertensiunea pulmonară. Curs al Clinicii de Pneumologie, UMF „Carol Davila”, Bucuresti
3. Ghid de diagnostic şi tratament al hipertensiunii pulmonare arteriale. *European Heart Journal*.2004;25, 2243-2278.
4. Andrea Bowden, Carolyn Elliss .Expert Reviews în Molecular Medicine. Vol. 6; Issue 6; 9 March 2004
5. Expert Reviews în Molecular Meddicine. Cambridge 2004
6. Liver Transplantation 2000
7. Nature Publishing Group 2006.Nature Reviews
8. Grupul de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie privind diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale. Ghid de diagnostic şi tratament al hipertensiunii pulmonare arteriale. *European Heart Journal* 2004; 25, 2243-2278
9. Vallerie V. McLaughlin and Michael D. McGoon. Pulmonary Arterial Hypertension.*Circulation* 2006;114;1417-1431
10. Gibbs J, Higgenbottam T. Recommendations on the management of pulmonary hypertension în clinical practice. Heart (2001);86(1):i1-i13
11. BMJ
12. S G Haworth and A Hislop.Treatment and survival în children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006 Heart ; 2009;95;312-317; originally published online 24 Oct 2008;
13. S Maiya, A A Hislop, Y Flynn and S G Haworth.Response to bosentan în children with pulmonary hypertension; Heart 2006;92;664-670;
14. Astrid E Lammers, Alison A Hislop, Yvette Flynn and Sheila G Haworth.Epoprostenol treatment în children with severe pulmonary hypertension; Heart 2007;93;739-743; Vallerie V. McLaughlin, Michael D. McGoon. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation 2006*;
15. Christian F. Opitz1, Ralf Ewert, Wilhelm Kirch, and David Pittrow. Inhibition of endothelin receptors în the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter?. European Heart Journal 2008,29, 1936–1948
16. C. Gregory Elliott, Eric W. Glissmeyer, Gregory T. Havlena, John Carlquist, Jason T. McKinney, Stuart Rich, Michael D. McGoon, Mary Beth Scholand, Miryoung Kim, Robert L. Jensen, Jon W. Schmidt and

Kenneth Ward.Relationship of BMPR2 Mutations to Vasoreactivity în Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation 2006*; 113;2509-2515

17. Nazzareno Galiè, Horst Olschewski, Ronald J. Oudiz, Fernando Torres, Adaani Frost, Hossein A. Ghofrani, David B. Badesch, Michael D. McGoon, Vallerie V. McLaughlin, Ellen B. Roecker, Michael J. Gerber, Christopher Dufton, Brian L. Wiens, Lewis J. Rubin.Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan în Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation 2008,* 117;3010-3019
18. Yvonne Dempsie**,** Margaret R MacLean.Role of the Serotonin Transporter în Pulmonary Arterial Hypertension.2009.www.Medscape Pediatrics.com
19. NEW YORK (Reuters Health). Sitaxsentan Provides Safe Alternative to Bosentan for Pulmonary Arterial Hypertension. 2008
20. Tadalafil Improves Exercise Capacity în Pulmonary Arterial Hypertension .October 30, 2008; CHEST 2008;1 (Philadelphia, Pennsylvania)
21. Doru Dumbrava . Hipertensiunea pulmonară la copil.-Pediatru.ro, 2009;6-18

VII.18. SINDROMUL MORȚII SUBITE ȘI NEEXPLICATE A SUGARULUI (SMSNS)

E. CÎRDEI, CARMEN OLTEAN

DEFINIŢIE. TERMINOLOGIE

Moartea subită este acea moarte care surprinde atât individul dar şi anturajul şi rămâne neexplicată (obscură) prin mijloacele medicale disponibile constituind o temă permanentă socială, medicală şi juridică producând mereu controverse de definire încadrare şi chiar terminologie.

Societatea Internaţională de Cardiologie defineşte moartea subită ca "o moarte patologică survenită la un subiect sănătos într-un timp relativ scurt şi cu reale dificultăţi de diagnostic clinic şi de laborator."

S-a impus introducerea unor elemente obligatorii pentru a susţine definiţia:

1. Elementul nonviolenţă este unanim admis şi obligatoriu, Mina Minovici afirmând că moartea subită trebuie să fie înainte de toate naturală.

2. Elementul timp – după acest element, decesele pot fi instantanee (timpul nu depăşeşte câteva minute), subite (timpul nu depăşeşte o ora) şi rapide (perioada preletală variabilă 1-48 ore).

3. Elementul surpriză este dat de rapiditatea instalării decesului şi de starea aparent bună a copilului în prealabil. Unii autori din acest motiv denumesc aceste decese neaşteptate.

S-a permis astfel ca în cadrul morţii subite să fie incluse şi boli uşoare şi uneori chiar boli cronice cu evoluţie favorabilă la care decesul survine neaşteptat.

E ... o cauză. Aceasta ... ecropsiei sunt limi ... ont doar de eleme

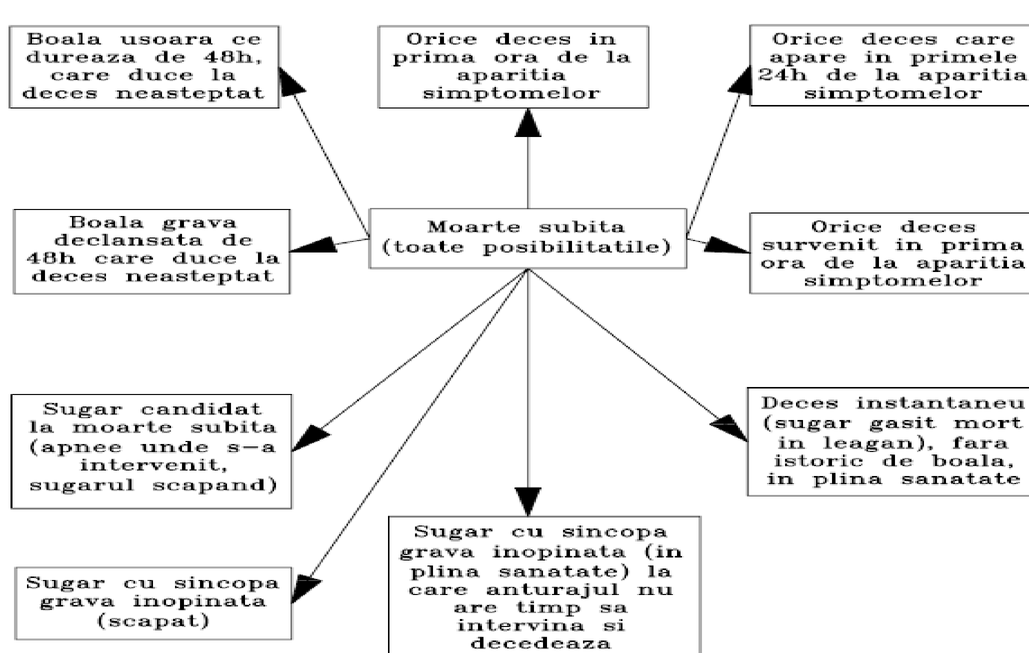


Fig. 1. Categoriile de decese la sugar încadrate în SMSNS

Confuziile au apărut deoarece în morţile subite ale sugarilor au fost incluse şi situaţiile sincopale de diverse cauze care prin mijloace de stimulare (inclusive medicamentoase) au fost salvaţi folosindu-se termenul de "sindromul morţii subite evitate" ("Nearmiss", "Near-Missed", "Abordid sudden infant death syndrome"). Deasemeni stările de rău hipoxic de diferite cauze au fost şi ele asociate sindromului sub denumirea de ALTE (Aparentely life threatening event , MIGN-Malaise grave inopine du nourisson), cuprinzând aceeaşi grupă de vârstă şi aceeaşi etiopatogenie. Deosebirea constă în faptul că acestea apar în cursul zilei (82%) şi rar pot duce la moarte subită. Actual sincopa grava inopinată este considerată ca manifestarea unei boli ce trebuie rapid şi corect precizată. Sudden infant death syndrome (SIDS) sau Le syndrome de la mort subite inexplique du nourrison (MSIN) sunt în prezent denumirile sub care este cunoscut sindromul în literatura anglosaxonă sau franceză. Sindromul apare pe lista bolilor recunoscute mondial (Clasification of Disseases Adapted - ICDA).

4. Progresele medicale continue şi multitudinea de termeni folosiţi a obligat comunitatea medicală internaţională, în 2004 la San Diego, să adopte o definiţie mai precisă: „o moarte subită şi neaşteptată sub vârsta de un an care survine în cursul somnului şi rămâne neexplicată de necropsia completă, revizuirea anamnezei şi a circumstanţelor morţii."

FRECVENŢA

Au existat şi încă există discordanţe de raportare a SMSNS de la ţară la ţară sau de la o zonă geografică la alta, diferenţele rezultând din posibilităţile de investigare şi efectuarea necropsiilor. Astfel, în 1970, frecvenţa SMSNS era în Germania 2,6‰, Franţa 1,73 ‰, SUA 3‰, Norvegia 1,29‰, Danemarca 0,92‰, Belgia 2,55‰. Într-un studiu efectuat în judeţul Iaşi în perioada 1986-1990, SMSNS reprezenta aproximativ 3‰ din totalul deceselor la sugar. Organizaţia Mondială a Sănătăţii apreciază în anii 1990 că SMSNS se cifrează la 2,5‰ nou-născuţi vii. Măsurile luate pe plan mondial de scădere a mortalităţii infantile, strâns legate de progresele medicale au dus la o scădere marcată a SMSNS, astfel că în 1990 Franţa raporta o frecvenţă de 1,73‰, iar în 2001 o frecvenţă de 0,5‰, în SUA procentul a scăzut la 0,25-0,5‰.

EPIDEMIOLOGIE

Statisticile pe plan mondial arată că SMSNS survine între vârsta de o săptămână şi un an, cu frecvenţa maximă între 2-4 luni, cu o incidenţa medie de 2,5 luni, predomină la sexul masculin şi moartea survine predominant în timpul nopţii, mai afectaţi fiind sugarii cu greutate sub 2500g.

ETIOPATOGENIE

Lista cauzelor care pot intervenii în tanatogeneză este practic nelimitată confundându-se astfel cu lista bolilor cunoscute la copil, identice cu sincopa gravă inopinată. Stabilirea unei etiologii (boli) cauzatoare de moarte contravine definiţiei SMSNS. Deasemeni, legătura dintre sindromul morţii subite şi neexplicate a sugarului şi sincopa gravă inopinată nu a putut fi demonstrată până în prezent decât în cazuri izolate. S-a observat că ori ce noxă externă chiar de minimă intensitate într-un anumit context poate deveni extrem de nocivă, apărând noţiunea de factori favorizanţi, aceştia uneori putând fi hotărâtori.

Frecvenţa mare între 2-4 luni şi producerea decesului noaptea în timpul somnului a dus la formularea a peste 125 de teorii şi mecanisme la care s-au adăugat factori favorizanţi. Nici o cauză singură nu a putut fi probate decât la un număr limitat de cazuri.

Cauzele şi mecanismele principale implicate în SMSNS şi sincopa gravă inopinată la sugar sunt redate în tabelul 1.

Cercetările actuale au demonstrat o imaturitatea a sistemului nervos la majoritatea sugarilor de vârstă mică (2-4 luni). Astfel, GFAP (gliale fibrillary acidic protein) ce este un marker fidel al stadiului de dezvoltare a celulelor gliale şi astrocitelor precum şi tirozinhidroxilaza ce arată o imaturitate a neuronilor catecolaminergici (din măduva ventro-laterală şi nucleul vagal din măduva oblongata şi

nuclei bazali), au fost găsite scăzute. Creşterea 5 hidroxitriptaminei 1 şi 2 reflectă scăderea maturării neuronale a receptorilor nociceptivi ce controlează funcţia cardio-respiratorie. S-a constatat de asemenea imaturitatea baroreceptorilor ce răspund inadecvat la creşterea concentraţiei de CO_2 în sânge. Disfuncţia sistemului neurovegetativ (imaturitatea) produce hipertonie vagală ce se accentuează în timpul nopţii (predominenţă vagală fiziologică). Numeroşi stimul pot provoca bradicardie (fig.2).

Tabel 1. Cauzele şi mecanismele principale implicate în SMSNS
(după M. Dehan şi R. Gilly)

Cauze izolate sau asociate	Mecanisme posibile pentru fiecare cauză
1. Infecţioase Virusuri, Chlamydia Infecţii bacteriene, Clostridium Tusea convulsivă	Apnee centrală Bradicardie Colaps Fenomene toxice
2. Digestive Reflux gastro-esofagian, achalazia esofagiană Invaginaţia şi volvusul intestinal intermitent	Căi false Apnee reflexă Bradicardie vagală
3. Cardiace Miocardite virale, cardiopatii metabolice Malformaţii, tulburări de ritm, hiperreflexie vagală	Asistolie, insuficienta cardiaca, colaps Bloc atrio-ventricular Fibrilaţie ventriculară, bradicardie, sincopa
4. Neurologice Meningite, encefalite, crize epileptice Hematom subdural, tulburări de deglutiţie Hipoventilaţie alveolară de origine central congenitală sau dobândită	Apnee centrală Apnee obstructivă Convulsii Căi false
5. Accidente, traumatisme Asfixie accidentală, infanticid Intoxicaţii medicamentoase, CO Sdr. Munchaussen pentru acoperire	Apnee Anoxie Traumatism cranian Asfixie
6. Metabolice Hipoglicemie, hipocalcemie Anomalii enzimatice	Convulsii, apnee Miocardite, tulburări de ritm Blocaj energetic intracelular
7. Respiratorii Rinofaringite, bronşiolite Malformaţii şi obstrucţii ale căilor naso-faringo-laringiene	Apnee centrală Căi false Apnee obstructivă
8. Diverse Hipertermie majoră Deshidratare Intoleranţă la proteinele laptelui de vacă	Apnee, convulsii Colaps, tulburări de ritm cardiac Şoc anafilactic

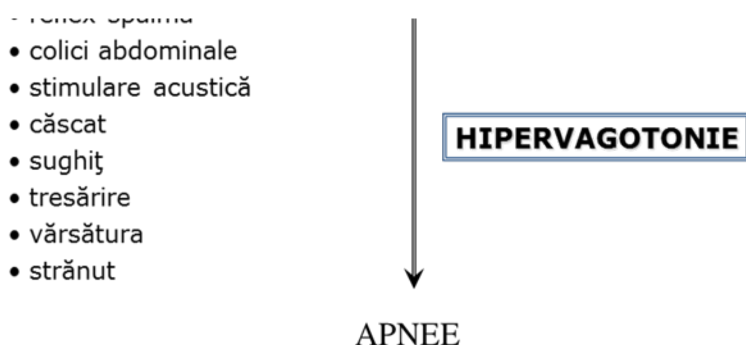


Fig. 2. Stimuli banali pot mări hipervagotonia „fiziologica" în somn la sugarul cu imaturitate a sistemului nervos central

Numeroşi stimuli pot provoca bradicardie. Controlul inadecvat al emotivităţii inhibat la unii sugari ţine de imaturitatea nucleului amigdalian şi aria corticală orbito-frontală. Aceste disfuncţii ale sistemului nervos se datorează imaturităţii acestuia la unii sugari şi mai puţin afecţiunilor congenitale sau câştigate. Aceasta imaturitate a sistemului nervos explică şi policlonismul somnului la vârste mici la unii sugari cum ar fi: predominanţa somnului rapid (REM) şi policlonal. Ritmul necteral ocupă 50-70% la nou-născuţi şi sugari (faţă de adult unde noaptea somnul reprezintă 100%). De remarcat că între 2-4 luni există şi „hiatusul imunitar" când sugarul este extrem de receptiv la infecţii respiratorii.

Aceste date pot explica producerea apneei şi exitusul când se asociază cu alţi factori

Rolul infecţiilor – majoritatea studiilor au arătat o creştere a morţilor subite în anotimpul rece. Aceste constatări sunt strâns legate de frecvenţa crescută a infecţiilor, în special respiratorii. Se admite în general că toate infecţiile sugarului pot declanşa moartea subită. Infecţia virală ocupă primele locuri, infecţiile bacteriene fiind excepţional incriminate în producerea SMSNS (*stafilococ, streptococ de grup B*). Dintre virusuri pe primul plan se situeaza *virusul sinciţial respirator*, urmat în ordine de: *infuenzae, parainfluenzae, adenovirusuri, rinovirusuri*. S-a acceptat că toxina A şi B produsă de *C.botulinum* din intestine este neurotoxică, realizând paralizia musculaturii faringelui, diafragmului şi a muşchilor intercostali, dar posibilităţile de cultură postmortem sunt reduse. Fungii au fost şi ei incriminaţi în producerea SMSNS. La sugarii care dorm în decubitus ventral, procesul tanatogen ar putea fi precipitat de inhalarea gazelor toxice produse de ciuperca *Scapulariopsis brevicualis* care se dezvoltă în salteaua patului.

Refluxul gastro-esofagian – întrucât RGE este fiziologic şi prezent la toţi sugarii de vârstă mică (2-4 luni) iar regurgitarea acidă nocturnă este un puternic stimul vagal, s-a afirmat iniţial că acesta constituie factorul determinant al SMSNS. Ulterior s-a constatat că sunt necesare şi alte circumstanţe favorizante care să acţioneze sinergic pentru a produce decesul. Receptorii vagali sunt prezenţi şi în laringe (RGE masiv) fiind cunoscut faptul că stimularea acestora prin conţinut acid gastric sau prin aspiraţie de lichide duce la inhibarea centrilor respiratori prin intermediul nervilor laringieni superiori cu stop cardio-respirator (reflexul de submersie Johnson) (fig.3)

Paralizia de frică – s-a pornit de la observaţia că stimuli externi care generează durere sau frică produc apnee, bradicardie şi deces în absenţa ţipătului. De asemenea, s-au observat modificări histologice şi biochimice a structurilor nervoase implicate în aceste fenomene la sugarii decedaţi subit. S-a descris o formă palidă, unde stimuli extrinseci induc o hipertonie vagală care generează apnee, bradicardie, asistolie şi deces. În forma cianotică stimuli minori produc ischemie cerebrală, creşterea bruscă a presiunii intratoracice, întrerupând reîntoarcerea sângelui în atriul drept sau şuntul dreapta-

stânga intrapulmonar, generând apnee. Deşi extrem de atrăgătoare această teorie nu a putut fi probată la toţi sugarii decedaţi subit.

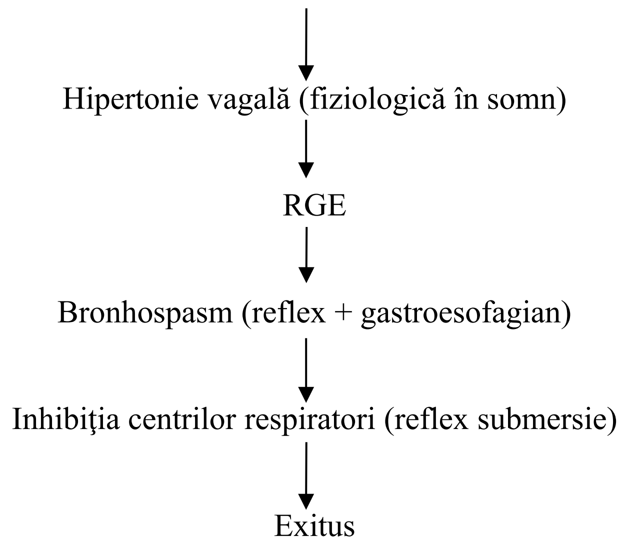


Fig. 3. Mecanismul tanatogen după Foucaud

Poziţia ventrală în somn – faţa care participă în proporţie de 80% la schimburile termice este o zonă de contact importantă în decubitusul ventral iar suprafaţa corporală în raport cu planul de culcare este mai mare ventral. Aceste elemente concură la împiedicarea degajării de căldură din corp ducând la producerea unor hipertermii mortale. Poziţia ventrală în somn duce la obstrucţia căilor respiratorii superioare prin compresiunea nasului care are o mare complianţă la aceasta vârstă iar micrognaţia produce ocluzia oro-faringiană. Totuşi sunt necesari şi alţi factori pentru producerea apneei cum ar fi: înfăşatul strâns şi acoperirea sugarului, uneori a feţei în timpul somnului, lenjerie flanelată sau flauşată care este moale şi se mulează strâns pe corp şi temperatura ridicată din mediul ambiant. Aceste situaţii împiedică sugarul să se dezvelească spontan cu ajutorul mâinilor şi mai cu seamă concură la împiedicarea căldurii să degajeze corpul. De foarte multe ori se poate ca la aceşti factori să se adauge şi o infecţie de căi respiratorii superioare care se însoţeşte de obstrucţie nazală şi febră, unde poziţia ventrală contribuie la întreruperea fluxului aerian către plămâni.

În continuare prezentăm alţi factori ce pot creşte riscul de SMSNS.

Nivel socio-economic precar – incidenţa este mult crescută la populaţiile defavorizate. Veniturile mici, locuinţele insalubre, familiile cu mulţi copii, cu nivel de instruire scăzut a mamelor, adresabilitate medicală scăzută, sunt factori ce contribuie la apariţia unui deces infantil neaşteptat. Mai mult, în aceste medii, familia este dezorganizată, întâlnindu-se la mamă numeroase vicii, ca alcoolism, consum de droguri, prostituţie, astfel încât siguranţa sugarului este grav periclitată.

Vârsta mamei sub 20 de ani – se admite că mamele sub această vârsta oferă copilului o îngrijire ceva mai precară datorită lipsei de experienţa şi de interes, lipsei de receptivitate prin neacceptarea sfaturilor şi a refuzului de a acumula cunoştinţe, precum şi a capacităţii reduse de a sesiza unele simptome uşoare de boală

Greutatea mică la naştere – la aceşti sugari se constă mari dificultăţi în apărarea antiinfecţioasă, datorită imaturităţii sistemului imun, fiind extrem de receptivi la infecţii grave, în special cu germeni oportunişti.

Fumatul în timpul sarcinii şi în încăperea sugarului – fumatul în timpul sarcinii întârzie dezvoltarea fătului. Efectele fumatului asupra fătului s-ar datora: creşterii carboxihemoglobinei, reducerii fluxului sanguin placentar şi prezenţei unor substanţe toxice găsite în sângele gravidei fumătoare şi în cel ombilical şi chiar în urina nou-născutului. Se induce astfel o stare de hipoxie cronică fetală. Influenţa fumatului pasiv asupra sugarului se exercită direct asupra aparatului respirator cu perturbarea funcţiei ciliare şi a membranei alveolare. Este certă observaţia clinică că aceşti sugari prezintă îmbolnăviri respiratorii frecvente şi repetate, manifestate adesea prin wheezing recidivant.

Sincopa gravă în antecedente – are importanţă prin faptul că acel copil a prezentat o afecţiune care nu a fost diagnosticată şi în consecinţă a condus la decesul subit.

Alţi factori de risc citaţi în literatură sunt: prezenţa unui alt deces infantil în familie, existenţa unor tare metabolice în familie, anomalii discrete (reactivitate scăzuta la stimuli din mediul extern, activitate fizică mai redusă, diminuarea tonusului muscular, oboseală mai rapidă la alimentaţie, ţipete şi plâns anormale, instabilitate termică), anestezicele administrate gravidei la naştere, durata travaliului sub 6 ore sau peste 20 ore, adaptarea postnatală dificilă, alimentaţia artificial, internări repetate postnatal, administrarea de droguri sugarului (tranchilizante, barbiturice, opiacee, anticonvulsivante, antihistaminice în posologii neadecvate), mutaţii genetice (deficitul dehidrogeneazei acil-CoA,mutaţii ale genelor implicate în metabolismul glucozei, mutaţii ale genelor canalelor de scurgere a ionilor din miocard responsabile de sindromul QT prelungit, mutaţii ale factorului V de coagulare), polimorfismele genelor (deleţia parţială a genei C4, alelelor HLA, genelor sintezei IL10 şi al gamainterferonului, defectele proteinelor şocului termic, mutaţiile ADNm), disfuncţii endocrine (nivel seric crescut al testosteronului la ambele sexe, nivel seric înalt al triiodotironinei şi al hormonului tireotrop hipofizar).

S-au conturat 3 concepţii care să explice tanatopatogeneza SIDS:

I. Teza morţii centrale (Althoff)→ Agent extern (virus, bacterie, noxă alimentară) → tulburări respiratorii sau digestive → EDEM CEREBRAL → MOARTE CENTRALĂ (în prezenţa unor factori favorizanţi specifici vârstei – hidrolabilitate, necesar crescut de O_2, anemie etc.)

II. Teza Seatle a morţii periferice → Infecţie respiratorie + modificări pH şi ale concentraţiei Ca^{2+} + instabilitate vegetativă → laringospasm (accentuează o hipoxie preexistentă a căii respiratorii îngustate şi procese din timpul somnului) → MOARTE

III. Teza plurifactorială (Reece 1978) → Număr factori (de dezvoltare, de mediu + patologici) → într-un set complex de circumstanţe (factori favorizanţi) şi pe un teren cu anomalii subtile (funcţionale, nervoase, cardiace, respiratorii sau metabolice) → declanşează lanţ de procese patogenice → DECES

Această teorie multifactorială este unanim acceptată (fig.4).

Placa turnantă a tanatogenezei este apneea (fig.5). Apneea centrală se datorează unei disfuncţii a centrului respirator cu un control inadecvat al respiraţiei care poate fi congenital, dobândit sau prin hipoxie de durată, acest fapt fiind probat prin majoritatea leziunilor găsite la necropsia acestor copii:

- Hipertrofie ventriculară dreaptă
- Hipertrofia şi hiperplazia tunicii medii a arterelor pulmonare
- Hiperplazia eritroidă a măduvei osoase
- Persistenţa hemoglobinei fetale
- Retenţia prelungită a grăsimilor brune în jurul suprarenalelor
- Hiperplazia suprarenalelor
- Glioza trunchiului cerebral
- Creşterea nivelului hipoxantinei în umoarea apoasă

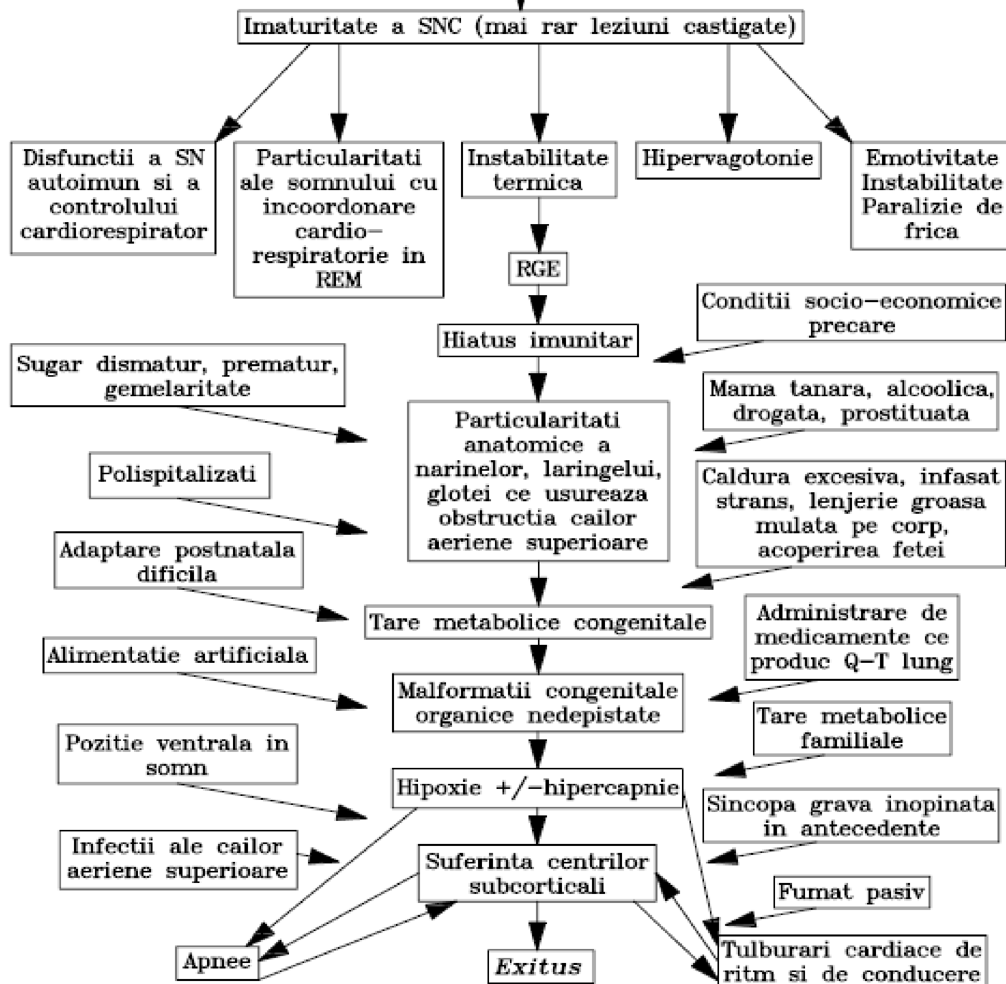


Fig. 4. Schema proceselor tanatogenice multifactoriale în SMSNS

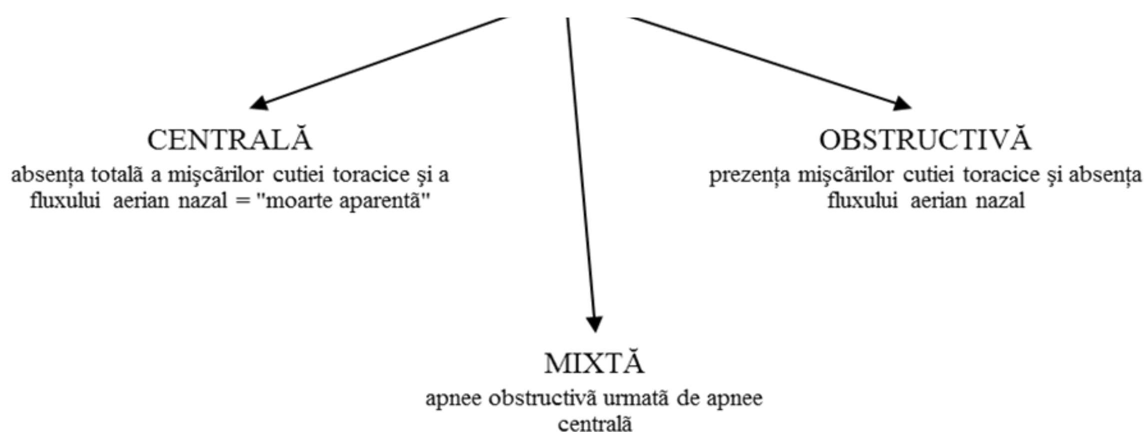


Fig. 5. Placa turnantă a tanatogenezei în SMSNS

Apneea obstructivă se datorează obstrucţiei căilor respiratorii. Cauzele posibile ţin de unele particularităţi legate de displazii locale, obezitate, poziţie ventrală, prematuritate.

Apneea mixtă – hipoventilaţia accentuează hipoxia şi diminuă excitabilitatea centrului respirator în timpul somnului REM, ajungându-se la un cerc vicios.

Trebuie să acceptăm că SMSNS reprezintă o colecţie heterogenă de condiţii şi defecte mai mult decât o singură boală cu o singură cauză al cărei mecanism este apneea.

DIAGNOSTIC POZITIV

SMSNS este un diagnostic de excludere, de aceea o anamneză amănunţită ce descrie detaliile evenimentului şi examinarea atentă a locului sunt necesare pentru a nu trece cu vederea posibile cauze medicale.

Ancheta unui deces subit trebuie făcută minuţios după o fişă standard pentru a nu neglija "amănunte" din mediu sau simptome minore pe care anturajul nu consideră că ar putea avea vreo semnificaţie. Este necesară stabilirea stării de sănătate premergătoare decesului cât şi stabilirea exactă a condiţiilor decesului. Anamneza trebuie să parcurgă următoarele etape:

1. Date asupra aparţinătorilor, a condiţiilor socio-economice a familiei, a fraţilor, surorilor, a educaţiei familiei şi a interesului pentru copii, a bolilor existente
2. Antecedentele personale ale sugarului (evoluţia sarcinii, a naşterii, a adaptării postnatale, a alimentaţiei, a vaccinărilor şi profilaxiei rahitismului şi a dezvoltării staturo-ponderale şi neuro-psihice)
3. Antecedentele patologice ale sugarului
4. Condiţiile decesului

Prezentarea clasică este următoarea :

1. Sugar găsit mort de obicei în poziţia în care a fost pus în pat
2. Cât timp copilul a fost treaz nu a ridicat nici o problemă
3. Părinţii pot susţine că sugarul "nu a fost el însuşi" înainte de a adormi
4. Pot preciza infecţii respiratorii sau gastrointestinale în săptămâna precedentă decesului

SMSNS este un diagnostic medical postmortem specific, rolul principal revenindu-i medicului anatomopatolog. Acest diagnostic se bazează pe imposibilitatea identificării unei cauze probabile de moarte în cursul oricărei proceduri de investigaţie inclusiv autopsia. National Institute Development a permis publicarea unui Atlas histopatologic a leziunilor ce este folosit de anatomopatologi ca ghid de diagnostic histopatologic a morţilor subite. Sunt astfel delimitate 3 tipuri de deces cu istoric preletal scurt:

- SMSNS adevărat care corespunde deceselor neexplicate
- cazuri NON- SMSNS reprezintă decesele explicate
- SMSNS posibil cu leziuni "bordeline" între leziunile subtile tip SIDS şi leziunile mortale corespunzătoare NON- SMSNS

Sunt recomandate obligatorii pentru examenul anatomohistologic prelevarea de cupe din următoarele ţesuturi şi organe: suprarenală, creier, os temporal, diafragm, cord, intestine, rinichi, ficat, plămâni, ganglion limfatic mezenteric, splină, timus, secţiuni prin orice ţesut evident anormal, o articulaţie condro-costală, organele gâtului, laringele, joncţiunea gastro-esofagiană, pancreas.

Interpretarea leziunilor SMSNS trebuie să se facă astfel:

1. Leziuni suficiente pentru a cauza decesul:

- pneumonia
- miocarditele
- amigdalita faringiană (celulita severă)
- inflamaţia acută a leptomeningelui
- hemoragie a suprarenalei ce indică un posibil sepsis şi sindromul Waterhouse-Friderichsen

2. leziuni insuficiente pentru a cauza decesul ("bordeline")

- inflamaţia tractului respirator

- hemoragia pulmonară
- involuţia timusului care evidenţiază stres cronic
- siclemia
- prezenţa de fier în cantităţi modeste în macrofagele pulmonare
- aspiraţie asociată cu macrofage şi PMN
- o aparentă hiperplazie celulară insulară a pancreasului
- colestaze
- inflamaţie moderată cu limfocite a pancreasului, ficatului şi colonului
- hematopoieza extramedulară
- glomerulonefrite aparente
- incluzii cu virusul citomegalic
- enterite fără istoric de diaree, deshidratare
- mici focare hemoragice în creier

3. "fără leziuni"

- aspiraţia, de orice grad
- edem pulmonar
- sindrom "Wilson-Mikity "efect, ori zone alternante de atelectazie şi emfizem (la sugarii cu displazie bronhopulmonară)
- macrofage alveolare fără a fi asociate cu alte leziuni

Infecţiile respiratorii constituie principala cauză a morţilor subite însa ele determină leziuni subtile "bordeline" greu de interpretat drept cauză de moarte. La această vârstă sunt prezente tare micro şi macro structurale pulmonare (particularităţi de dezvoltare a aparatului respirator la copil) care îl situează într-o stare de relativă insuficienţă respiratorie la care se adaugă şi o reglare deficitară a respiraţiei de către sistemul nervos central care se accentuează în somn.

EXAMENE COMPLEMENTARE DE LABORATOR

Examenele virusologice şi microbiologice vor încerca izolarea unor virusuri sau germeni incriminaţi în etiologia infecţiilor pulmonare sau cu alte localizări. Examenele biochimice se vor adresa conţinutului umorilor în Ca, K şi Mg (ce constituie elementul major din numeroase enzime) fără ca acestea să fie totdeauna concludente.

Examenul toxicologic din produsele recoltate de la cadavru dar şi din anumite obiecte presupuse că au putut vehicula un toxic se va efectua de la caz la caz şi întotdeauna când istoricul şi anamneza ridică suspiciuni.

Prima cauză de SMSNS este considerată afectarea SNC prin: lipsa dezvoltării, insulta ischemică, modificări degenerative şi/sau alterări sinaptice (50% din cazuri prezintă astroglioza ca marker al hipoxiei). Prin tehnici imunohistochimice se poate demonstra:

- markerul celulelor gliale GFAP (glial fibrillary acidic protein) este intens pozitiv în astrocitele din trunchiul cerebral
- substanţa P prezintă imunoreactivitate crescută în maduvă şi punte, scăderea pozitivităţii tirozin-hidroxilazei în neuronii catecolaminergici din măduva ventrolaterală şi nucleul vagal din măduva oblongata şi nucleii bazali
- imunoreactivitatea pentru receptorii 5HT1A şi 5HT2A (5 hidroxitriptamina 1A şi 2A) este crescută în materia gri periductală la copiii decedaţi cu SIDS. Această creştere poate reflecta scăderea maturării neuronale sau o dezvoltare anormală a receptorilor nociceptivi ce controlează funcţia cardio-respiratorie şi perioada trezirii din somn în SMSNS
- plasticitatea sinaptică poate fi studiată prin imunomarcarea GAP43 (growth-associated phosphorotein).

Frecvenţa bolilor metabolice este foarte mică, sub 5% motiv pentru care foarte puţine laboratoare utilizează screeninguri în acest sens.

PROGNOSTIC. PROFILAXIE. TRATAMENT

Este obligatoriu ca orice “criză” care a alarmat anturajul să fie etichetată drept sincopă şi să fie trimisă către un serviciu de specialitate, internarea în aceste condiţii devenind obligatorie mai ales la copii cu risc:

- Sugar sub 3 luni
- Foşti prematuri
- Sugar cu suferinţă la naştere
- Cei cu accidente similar anterioare
- Sugarii la care în anamneză se decelează un deces neaşteptat la o soră sau un frate

Dacă SMSNS este un diagnostic anatomo-patologic, cauza sincopei grave inopinate este un diagnostic pur medical, neelucidarea ei putând duce la moarte subită.

Supravegherea continuă prin monitorizare Holter este obligatorie, ea putând surprinde:

- O instabilitate cardio-respiratorie
- În formele severe se poate menţine o stare neurologică imperfectă peste 12 ore, cu posibilitatea de a surveni o stare convulsivă întârziată electroclinică
- Creşterea transaminazelor şi prezenţa acidozei metabolice (în absenţa altor cauze), permit estimarea anoxiei recente

Monitorizarea electronică a respiraţiei şi activităţii cardiace continue în somn prezintă din start un mare dezavantaj şi anume alegerea sugarilor cu risc de moarte subită. Această metoda este astăzi abandonată deoarece dezavantajele (alegerea arbitrară a copiilor, costul ridicat al aparaturii, instruirea familiei) depăşesc cu mult beneficiile iar folosirea ei nu a dus la scăderea semnificativă a SIDS.

A doua metodă adoptată de Ministerul sănătăţii din Franţa prin Grupul francez de studii al morţi subite a sugarului şi Asociaţia părinţilor a fost lansarea, în 1994, unei campanii de informare adresată marelui public privind factorii de risc şi măsurile ce trebuie luate pentru a preveni moartea subită la sugar:

1. Instrucţiuni simple înscrise în caietele de sănătate ale sugarului
2. Articole adresate marelui public
3. Sfaturi, dezbateri radiodifuzate sau prin emisiunile TV
4. Instruirea medicilor, a personalului sanitar şi a asistenţei sociale
5. Instruirea mamelor şi a familiei privind metodele de îngrijire corectă a sugarilor şi a recunoaşterii semnelor minore de boală.

S-a scontat iniţial pentru reducerea de 30% a morţii subite la sugar dar rezultatele au fost peste aşteptări.

Aşadar, schematizat, recomandările făcute mamelor ar fi:

1. Respectarea ritmului de viaţa al sugarului (alimentaţie naturală, program de mese, somn, expunere la aer, climat familiar liniştit, evitarea aducerii sugarului în locuri aglomerate, interzicerea încredinţării supravegherii sugarului la persoane necalificate).
2. Interzicerea poziţiei ventrale în timpul somnului.
3. Interzicerea ca sugarul să doarmă împreună cu părinţii; să se permită mişcările libere ale sugarului în timpul somnului interzicându-se lenjeria strâmtă sau înfăşat şi legate apoi membrele inferioare şi superioare.
4. Sunt periculoase temperaturile peste 20 grade C în mediul ambiant sau lăsarea leagănului lângă sursa de căldură.
5. Instruitrea mamei pentru a recunoaşte primele semne de boală pentru a se adresa medicului.

Am adaptat un scor orientativ de risc pentru SMSNS util medicului pediatru practician (tabel 2)

Tabel 2 Scor de risc pentru SMSNS

1. Caracteristici ale sugarului	24 puncte
- dezvoltare lentă staturo-ponderală	5p
- anomalii discrete	2p
- diminuarea tonusului muscular	2p
- instabilitate termică	4p
- anomalii ale respiraţiei în timpul alimentaţiei	4p
- ţipete şi plâns anormal	3p
- transpiraţii abundente în somn	4p
2. Antecedentele copilului	22 puncte
- anestezice administrate gravidei la naştere	1p
- durata travaliului <6ore sau >20 ore	3p
- scor APGAR mic	5p
- dismaturitate	5p
- adaptare postnatală dificilă	3p
- alimentaţie artificială	1p
- internări repetate postnatale	4p
3. Circumstanţe favorizante	14 puncte
- sezonul rece	3p
- fumatul pasiv	3p
- sincopa gravă în antecedente	4p
- poziţie ventrală în somn	4p
4. Factori proprii ai sugarului	13 puncte
- primul născut băiat	1p
- vârsta 2-4 luni	2p
- greutate mică la naştere	5p
- gemelaritate	3p
- multiparitate	2p
6. Factori ce influenţează SIDS	9 puncte
- nivel scăzut socio-economic	5p
- grad scăzut de instruire a mamei	3p
- concepte religioase exagerate şi mediul de provenienţa	1p
7. Factori familiali	18 puncte
- dacă a mai fost un deces subit	5p
- tare metabolice cu transmitere genetică certă	5p
- vârsta mamei <20 ani sau >40 ani	3p
- mama alcoolică, drogată, singură, prostituată	4p

Scorul de risc poate fi interpretat astfel:

- Punctaj între 10-30 =>risc minim
- Punctaj între 30-60 =>risc mediu
- Punctaj între 60-100 =>risc major

Totuşi dacă sugarul întruneşte 4-5 factori de risc notabili cu 5 puncte (total 20-25 puncte) trebuie atent evaluat şi individualizat, considerându-se că riscul de SMSNS este mediu spre major.

SMSNS rămâne în actualitate deoarece reprezintă o condiţie produsă de toate bolile cunoscute ale sugarului, inclusiv genetice şi metabolice, evocarea acesteia trebuind să rămână excepţională în condiţiile unei necropsii şi unor investigaţii paraclinice de actualitate. Elementul non-violenţa trebuie obligatoriu exclus, inclusiv intoxicaţiile diverse. Nefirescul unei morţi la o vârstă fragedă produce angoasă sau chiar psihoze părinţilor care nu pot înţelege cauza decesului, suspiciuni din partea

vecinilor, rudelor sau chiar societăţii, susţinute de culpa din partea părinţilor şi astfel este necesară intervenţia justiţiei şi medicinii legale în foarte multe morţi subite pentru a îndepărta suspiciunea de violenţă. Medicul se vede în imposibilitatea de a da o lămurire clară asupra cauzei decesului.

BIBLIOGRAFIE

1. Byard RW, Marshall D, An audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS), Journal of Forensic and legal medicine, 2007, 14, 475-479
2. Cîrdei E, Sindromul morţii subite şi neexplicate a sugarului, Chişinău, Ed. Tehnica-Info, 2003
3. Dehan M, Gilly R, Mort subite du nourrisson, Progres en pediatrie, Paris, Ed. Doin, 1989
4. Emery MJ, Krous HF, Nadeau-Manning JM et al, Serum testosterone and estradiol în sudden infant death, J Pediatr, 2005, 147, 586-591
5. Foucaud P, Boutignon H, Navarro J, Malaises graves de nourrisson dans au reflux gastro-oesophagial (editorial), Presse Med, 1984, 13, 2239-2243
6. Hastam RH, Smoking and sleep position are only pieces of the purate resulting în the SIDS, Pediatr. Res, 2000, 48, 715
7. Hurgoiu V, concepţii actuale în sindromul morţii subite a sugarului, Revista Românǎ de pediatrie, vol. LVI, nr.4, 2007,330-333
8. Hurgoiu V, Sindromul morţii subite a sugarului, Revista Românǎ de pediatrie, vol. XLV, 1996, 43-47
9. Hurgoiu V, Consecinţele fumatului în sarcină, Obstetrica şi ginecologia, 2005, 53, 1-2
10. .Krous HF, Haas EA, Masoumi H et al, A comparison of pulmonary intra-alveolar hemorrhage în cases sudden infant death due to SIDS în a safe sleep environment or to suffocation, Forensic Science Internaţional, 2007, 172, 56-62
11. Klonoff-Cohen HS, IP Srinivasan and S. Edelstein, Prenatal and intrapartum events and sudden infant death syndrome, Paediatr. Perinat Epidemiol, Jan 2002, 16, 82-92
12. Ozawa Y and S. Takashima, Developmental neurotransmitter pathology în the brainstem of sudden infant death syndrome: a review and sleep position, Forensic Sci Int, Sep 2002, 130 Suppi, S21-9
13. Paris CA Paris, R. Remler and JR Doling, Risk factors for sudden infant death syndrome: changes associated with sleep possition recommendations, J. Pediatr., Dec 2001, 139, 771-777
14. Ponsonby AL, T Dwyer and J Cochrane, Population trends în sudden infant death syndrome, Semin Perinatol, Aug 2002, 26, 296-305
15. Popescu V, Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie, Bucureşti, Ed. Medicală Amaltea,1999
16. Sawaguchi T, P.Franco, I.Kato, S.Shffnizu, H. Kadhim, J. Groswasser, M. Sottiaux, H.Togari, M. Kobayashi, S. Takashima, H.Nishida, A. Sawaguchi and A. Kahn, From epidemiology to physiology and patholog: apnea and arousal deficient theories în sudden infant death syndrome (SIDS) – with particular reference to hypoxic brainstem gliosis, Forensic Sci Int, Sep 2002, 130 Suppi, şi 04-8
17. Sawaguchi T, P.Franco, I.Kato, S.Shffnizu, H. Kadhim, J. Groswasser, M. Sottiaux, H.Togari, M. Kobayashi, S. Takashima, H.Nishida, A. Sawaguchi and A. Kahn, Association between sleep apnea and reactive astrocytes în brainstems of victims of SIDS and în control infants, Forensic Sci Int, Sep 2002, 130 Suppi, S53
18. Tester DJ, Dura M, Carturan E et al, A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS) – stress-induced leak via ryanodine receptros. Heart Rhythm, 2007, 4, 733-739

VII.19. SINCOPA

C. IORDACHE

Definiţie

Sincopa, termen derivat din cuvintele grecesti “syn”, care inseamna “cu” şi “koptein”-a taia, a intrerupe, este un simptom definit ca o pierdere tranzitorie şi limitata a cunostiintei, care cauzeaza de obicei o cadere. Instalarea sincopei este relativ rapida, iar recuperarea ulterioara este spontana, completa şi de obicei prompta. Mecanismul subiacent este o hipoperfuzie globala tranzitorie cerebrala.

In unele forme de sincopa poate aparea o perioada premonitorie, în care simptome variate cum ar fi durere usoara de cap, greata, transpiratii, astenie şi tulburari vizuale anunta aparitia unui eveniment sincopal iminent. Totusi, mai des, pierderea cunostiintei se produce fara nici un avertisment. Revenirea dupa sincopa este de obicei insotita de restaurarea imediata a comportamentului adecvat şi a orientarii. Amnezia retrograda, desi s-a crezut initial a fi rara, pare a fi destul de frecventa, în special la indivizii în varsta. Uneori perioada de revenire poate fi marcata de oboseala.

O estimare obiectiva a duratei sincopei este greu de obţinut. Totusi, episoadele sincopale tipice sunt scurte. Pierderea completa a cunostiintei în sincopa vasovagala nu este de obicei mai lunga de 20 secunde. Totusi, uneori durata sincopei poate fi mai lunga, pana la cateva minute. în aceste cazuri, diagnosticul diferential între sincopa şi alte cauze de pierdere a cunostiintei poate fi dificil.

Pre-sincopa se refera la acea stare în care pacientul simte iminenta sincopei. Simptomele asociate cu pre-sincopa pot fi relativ nespecifice, de exemplu ameteala, şi tind sa se suprapuna cu cele asociate cu faza premonitorie a sincopei adevarare, descrise anterior.

Două situaţii speciale apar în copilărie:

- Atacurile reflexe sincopale (numite şi convulsii reflexe anoxice sau opriri ale respiraţiei cu paliditate) provocate de un stimul scurt neplăcut, sunt cauzate de inhibiţia cardiacă mediată vagal.
- Pierderile tranzitorii ale conştienţei cu apnee hipoxică (numită oprirea cianotică a respiraţiei) sunt caracterizate prin oprirea expiraţiei în timpul plânsului, conducând la cianoză şi de obicei pierderea temporară a conştienţei.

Fiziopatologie

In ceea ce priveste fiziopatologia sincopei, este important faptul ca factorii specifici care duc la sincopa variaza de la un pacient la altul, dar cateva principii generale sunt demne de a fi notate.

La indivizii tineri şi sanatosi cu un flux sangvin cerebral între 50-60ml/100 g tesut cerebral/min, care reprezintă aproximativ 12-15% din debitul cardiac de repaus, cantitatea minima de oxigen necesara pentru a mentine starea de constienta este de aproximativ 3-3.5 ml oxigen/100g tesut cerebral/min şi este uşor de obţinut. La indivizii mai în vârsta sau la cei tarati, cantitatea de oxigen necesara este mai mare.

Presiunea perfuziei cerebrale este dependenta de presiunea arterială sistemica. Astfel, orice factor care scade debitul cardiac sau rezistenta totala periferica diminua presiunea arterială şi presiunea de perfuzie cerebrala.

În privinta debitului cardiac, cel mai important determinant fiziologic este intoarcerea venoasă. Astfel, staza venoasă în portiunile declive ale organismului sau volumul sangvin diminuat pot predispune la sincopa.

Debitul cardiac poate fi, de asemenea, influentat de bradiaritmii, tahiaritmii sau boli valvulare. în ceea ce priveste rezistenta vasculara periferica, vasodilatatia extinsa şi excesiva poate juca un rol critic în scăderea presiunii arteriale, constituind o cauza importanta a pierderii constientei în sindroamele sincopale reflexe.

Vasodilatatia se produce, de asemenea, în timpul stress-ului termic. Capacitatea diminuata de a creste rezistenta vasculara în pozitia ortostatica este cauza hipotensiunii ortostatice şi a sincopei la pacienţii cu medicatie vasoactiva sau neuropatii autonome.

Hipoperfuzia cerebrala mai poate rezulta dintr-o rezistenta vasculara cerebrala anormal de crescuta, datorata probabil presiunii scăzute a dioxidului de carbon.

O oprire brusca a fluxului sangvin cerebral de 6-8 sec este suficienta pentru a cauza sincopa.

Integritatea unui numar de mecanisme de control este cruciala pentru a mentine aportul cerebral adecvat de nutrienti:

- capacitatea auto-reglatoare cerebro-vasculara permite fluxului sangvin cerebral sa se mentina intr-o gama relativ larga a presiunii de perfuzie
- control metabolic şi chimic local, care permite aparitia vasodilatatiei cerebrale în prezenta unui nivel scăzut de oxigen sau crescut de dioxid de carbon
- adaptari ale frecventei cardiace, contractilitatii miocardice şi rezistentei vasculare sistemice induse de baroreceptorii arteriali, care modifica dinamica circulatorie sistemica pentru a proteja fluxul cerebral
- reglarea volumului vascular, în care influentele renale şi hormonale ajuta la mentinerea volumului circulator central

Insuficienta tranzitorie a mecanismelor de protectie sau intervenţia altor factori (droguri, hemoragii) care reduc presiunea sistemica sub limita autoreglata pentru o perioada prelungita de timp, pot induce un episod sincopal. Riscul este maxim la pacienţii în vârsta sau tarati, deoarece inaintarea în vârsta a fost asociata per se cu o diminuare a fluxului cerebral. La fel, hipertensiunea determina o modificare a limitei autoreglate spre presiuni mai mari, iar diabetul modifica raspunsul chemoreceptorilor patului cerebrovascular.

Clasificare

SINCOPA REFLEXĂ (MEDIATĂ NERVOS)

Vasovagală:

- Declanşată de stres emoţional: frică, durere, manevre chirurgicale, frică la vederea de sânge
- Declanşată de ortostatism

Situaţională:

- Tuse, strănut
- Stimulare gastrointestinală (înghiţire, defecaţie, durere viscerală)
- Micţiuni (sincopa post-micţională)
- Post-efort
- Post-prandial
- Alte situaţii (ex. râs, cântăreţii la instrumente de suflat, ridicarea de greutăţi)

Sincopa de sinus carotidian

Forme atipice (aparent fără factori declanşatori şi/sau simptomatologie atipică)

SINCOPA DATORATĂ HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE

Disautonomie nervoasă primară:

- Disautonomie nervoasă izolată, atrofie nervoasă sistemică, boală Parkinson cu disautonomie nervoasă, demenţa cu corpi Lewy

Disautonomie nervoasă secundară:

- Diabet, amioloidoză, uremie, traumatisme ale coloanei vertebrale

Hipotensiune ortostatică indusă medicamentos:

- Vasodilatatoare, alcool, diuretice, fenotiazine, antidepresive

Hipovolemie

- Post-hemoragie, diaree, vărsături, etc.

SINCOPA CARDIACA (DE ETIOLOGIE CARDIOVASCULARA)

De etiologie aritmică:
Bradicardie:
- Boala de nod sinusal (inclusiv sindrom bradicardie-tahicardie)
- Tulburări de conducere atrio-ventriculare
- Malfuncţie de pacemaker
Tahicardie:
- Supraventriculară
- Ventriculară (idiopatică, secundară unor boli cardiace structurale sau a unor canalopatii)

Sincopa cardiacă
Aritmiile

Aritmiile reprezintă cauza cardiacă cea mai frecventăa sincopei. Acestea produc instabilitate hemodinamică, ducând la scăderea DC şi a fluxului sangvin cerebral. Cu toate acestea sincopa are de cele mai multe ori factori determinanţi multiplii, incluzând FC, tipul aritmiei (supraventriculară sau ventriculară), funcţia ventriculară stângă, postura şi compensarea vasculară adecvată. În cele din urmă reflexele date de baroreceptori şi hipotensiunea ortostatică indusă de aritmie. În ciuda acestor factori determinanţi în cazul existenţei aritmiei, ca primă cauză, este necesar tratamentul specific al acesteia.

Boala de nod sinusal intrinsecă, presupune afectarea nodului sinusal, datorită fie automatismului anormal fie tulburărilor de conducere sino-atriale. În acest caz sincopa se datorează pauzelor lungi sinusale cauzate de asistolie sau bloc sinoatrial şi de absenţa unui ritm de înlocuire. Aceste pauze sunt mai frecvent întâlnite atunci cand o aritmie atrială se opreşte brusc (sindrom bradicardie-tahicardie).

Ca şi regulă, cele mai severe forme de bloc atrioventricular (AV) dobândit (Mobitz II, BAV „de grad înalt", BAV complet) sunt frecvent asociate cu sincopă. În aceste cazuri, cordul este dependent de un ritm de scăpare ai centrilor cardiaci subsidiari. Sincopa aparedatorită întârzierii funcţionării acestor centrii, având o frecvenţă relativ joasă (25-40 b.p.m). Bradicardia prelungeşte repolarizarea şi predispune la tahicardie ventricularăpolimorfă (TV) în special torsada vârfurilor.

Sincopa sau presincopa survine la începutul tahicardiei, înainte ca să aibă loc compensarea vasculară. Starea de conştienţă revine de obicei înainte de sfârşitul tahicardiei. Dacă persistă instabilitatea hemodinamicădatorită tahicardiei, persistă pierderea de conştienţă. Revenirea, în acest caz nu este spontană şi nu mai este încadrată ca sincopă ci ca stop cardiac.

O serie de medicamente pot cauza bradi- şi tahiaritmii. Multe medicamente antiaritmice pot cauza bradicardie datorită efectului lor asupra nodului sinusal sau a conducerii AV. Sincopa datorată torsadei vârfurilor nu este rară, în special la femei şi este cauzatăîn special de droguri care alungesc intervalul QT. Este frecventă în mod particular la pacienţii cu sindrom QT lung, care primesc medicamente ce prelungesc intervalul QT (antiaritmice, vasodilatatoare, psihotrope, antibiotice, antihistaminice etc.). S-au studiat mult sindroamele congenitale de QT lung din date preluate din registrele internaţionale. Mult mai puţine se cunosc despre sindroamele de QT lung induse medicamentos datorită absenţei bazelor de date.

Boala cardiacă structurală

Boala cardiacă structurală poate cauza sincopăcând cererea circulaţiei este mai mare decânt debitul cardiac maxim al cordului.

Sincopa are o importanţă deosebită când este asociatăbolilor ce presupun obstrucţie la nivelul ejecţiei ventriculului stâng. Cauza pierderii stării de conştienţă este reprezentată de obstacolul mecanic al sângelui. Cu toate acestea, în anumite cazuri, sincopa nu este rezultatul doar ca DC mic ci poate rezulta şi reflex sau din HO. De exemplu, în cazul stenozei aortice, sincopa poate surveni nu numai datorită DC scăzut ci şi secundar vasodilataţiei reflexe inadecvate şi/sau din cauza aritmiilor cardiace. Mai mult de atât, aritmiile, în special fibrilaţia atrială sunt cauze frecvente de sincopă.

Prin urmare mecanismul sincopei poate fi unul multifactorial. Trebuie efectuată corectarea bolii structurale, când aceasta este posibilă.

Tablou clinic

Anamneza şi examenul fizic sunt cele mai specifice şi sensibile cai de a evalua o sincopa. Prin aceste metode, diagnosticul este stabilit la 50-85% din pacienţi.

Factorii precipitanti: oboseala, insomnia, hipoglicemia, mediul inconjurator calduros, consumul de alcool, durerea, emotiile intense (cum ar fi frica) sau suprasolicitarea.

Sincopa poate sa apara şi la schimbarea posturii, în timpul sau dupa efort, în timpul unor activitati ca tusea, clinostatismul prelungit.

Indiferent de circumstantele în care apare sincopa (daca pacientul este în repaus sau desfasoara diferite activitati) trebuie diferentiata sincopa cardiaca de cea noncardiaca.

Simptomele premergatoare sincopei:

- leşinul (lipotimia), ametelile, durerile de cap apar la 70% din pacienţii cu sincopa . Alte simptome ca vertijul, slabiciunea, diaforeza, discomfortul epigastric, paresteziile, paloarea, pot aparea în perioada presincopala;

- simptome ca greata sau diaforeza inaintea episodului sugereaza sincopa mai degraba decat convulsii în lipsa unui martor, în timp ce aura sugereazaconvulsii;

- pacienţii cu sincopa nu isi amintesc pierderea tonusului postural;

- durata simptomelor care preced episodul sincopal este de aproximativ 2 minute în sincopa vasovagala şi doar 3 secunde în sincopa cardiaca.

Simptomele de alarma: dureri toracice, ameteli, dureri de spate, migrene severe, deficite neurologice de focar, diplopie, palpitatii.

Examenul fizic

Un examen fizic complet este necesar la toti pacienţii care prezinta sincopa.

Modificarile posturale ale TA şi ale frecventei cardiace pot diferentia o hipotensiune ortostatica de sincopa.Tahicardia poate fi un indicator al emboliei pulmonare, hipovolemiei, tahiarimiei sau sindromului coronarian acut. Bradicardia se poate intalni în disfuncţia de conducere cardiaca sau sindromul coronarian acut.

Se vor evidentia eventuale sufluri sugestive pentru valvulopatii. Se cauta semne de IC, inclusiv distensia venelor jugulare, hepatomegalia si/sau edemele. Se examineaza abdomenul pentru evidentierea unei mase abdominale pulsatile .

Un examen neurologic detaliat este foarte important în vederea precizarii etiologiei. Pacienţii cu un episod sincopal au un status mental normal. Confuzia, durerile de cap, fatigabilitatea, tulburarile comportamentale sau somnolenta nu sunt caracteristice sincopei. Se evalueaza nervii cranieni, ROT, deficitele senzoriale. Deficitele neurologice severe pot fi corelate cu sincopa vasopresoare.

Pacientul trebuie examinat pentru evidentierea unor marci traumatice.

Explorari paraclinice

In evaluarea pacientului cu sincopa pot fi utile: hemoleucograma, glicemia, ureea, creatinina, Na, K, CK, enzimele cardiace.

Imagistica

- CT nativ

- CT cerebral – nu este indicat la pacienţi fara semne de focar neurologic dupa sincopa. Aceasta investigaţie are o valoare scăzuta în sincopa. CT cerebral poate fi indicat la pacienţi cu deficite neurologice sau la pacienţi cu sincopa secundaratraumei.

- CT torace/abdomen – aceasta investigaţie este indicata doar în disectia de aorta, anevrismul de aorta rupt sau embolia pulmonară
- RMN – se solicita în cazuri speciale pentru a evalua vasele vertebrobazilare.
- Raportul ventilaţie-perfuzie – la pacienţi la care se suspecteaza embolia pulmonară.
- Echocardiografia – la pacienţi cu afecţiuni cardiace; funcţia ventriculului stâng şi fractia de ejectie sunt strans corelate cu decesul.

- Monitorizarea Holter – la populatia asimptomatica a aparut un numar echivalent de aritmii prin monitorizare Holter ambulatorie ca şi la cei cu sincopa
- Testul de inclinare (tilt test) – este util pentru confirmarea disfuncţieiautonome şi se efectueaza la pacienţi cu sincopa de etiologie neprecizata.
- EEG – poate fi indicata de neurolog pentru un diagnostic diferential cu un episod convulsiv.
- Testele de stres/studii electrofiziologice – sunt mai specifice decat monitorizarea Holter şi ar trebui efectuate la toti pacienţii cu aritmie suspectata a fi cauza sincopei.

Electrocardiograma standard

Electrocardiograma standard este de obicei normala la pacienţii cu sincopa, dar poate prezenta o aritmie asociata cu o probabilitate crescuta de sincopa sau o anomalie ce predispune la o aritmie ce evolueaza cu sincopa. în plus, orice modificare a EKG standard este un factor independent care prezice sincopa cardiaca sau mortalitatea crescuta, ceea ce sugereaza nevoia de evaluare a cauzelor de origine cardiaca a sincopei la acesti pacienţi. La fel de important este faptul ca o EKG normala traduce un risc scăzut de sincopa de cauza cardiaca, cu cateva exceptii posibile, de exemplu în cazul sincopei datorate unei tahiaritmii atriale paroxistice.

Aritmiile asociate cu aparitia sincopei sunt urmatoarele:

- bloc bifascicular, definit ca BRS sau BRD asociat cu hemicloc stâng anterior sau hemibloc stâng posterior
- bloc atrio-venticular Mobitz I grad 2
- bradicardie sinusală (<50 batai/minut) sau bloc sinoatrial
- sindroame de preexcitatie
- alungirea intervalului QT
- BRD cu supradenivelare ST în derivatiile V1-V3 (sindrom Brugada)
- unde T negative în derivatiile precordiale, unde epsilon şi potentiale tardive ventriculare, care sugereaza displazia aritmogena de ventricul drept
- unde Q care sugereaza infarctul miocardic

Tratament

Ţintele principale ale tratamentului sincopei sunt prelungirea supravieţuirii, limitarea traumatismelor fizice şi prevenirea recurenţei sincopei. Importanţa şi prioritatea acestor diferite ţinte sunt dependente de cauza sincopei. De exemplu, la pacienţii cu tahicardie ventriculară ce cauzează sincopa, riscul de mortalitate ridicată este predominant, în timp ce la pacienţii cu sincopă reflexă sunt predominante prevenirea recurenţelor şi/sau limitarea traumatismelor. Cunoaşterea cauzei sincopei este cheia în alegerea tratamentului adecvat. Odată ce cauza este certă, următorul pas este evaluarea mecanismului inductor al sincopei.

Stimularea cardiacă este benefică în sindromul de sinus carotidianşi deşi au fost realizate doar

două studii mici, randomizate cu lot control, stimularea este cunoscută a fi tratamentul de elecţie atunci când bradicardia a fost documentată76,77. Stimularea unicamerală atrială nu este adecvată în sindromul de sinus carotidian iar stimularea dublu-camerală este în general preferată celei unicamerale ventriculare.

La pacienţii cu sincopă secundară bolilor cardiace structurale, inclusiv malformaţiile congenitale sau bolile cardiopulmonare, scopul tratamentului este atât prevenirea reapariţiei sincopei cât şi tratamentul bolii de bază şi diminuarea riscului de moarte subita.

Tratamentul sincopei asociată cu boală cardiacădepinde în funcţie de diagnostic. Pacienţii cu sincopă secundară stenozei aortice severe sau a mixomului atrial pot beneficia de tratament chirurgical.

La pacienţii cu sincopă datorată unui eveniment cardiovascular acut precum infarct miocardic, embolie pulmonarăsau tamponadă cardiacă, tratamentul se adresează bolii de bază. În cardiomiopatia hipertrofică(cu sau fără obstruţia tractului de ejecţie al ventriculului stâng) este justificat tratamentul specific al aritmiei; se recomandă implantarea unui ICD pentru prevenirea mortii subite. În sincopa

asociată ischemiei miocardice, tratamentul farmacologic şi/sau revascularizarea sunt strategiile adecvate în cele mai multe cazuri. Pe ce altă parte, când sincopa se datorează hipertensiunii pulmonare primitive sau cardiomiopatiei restrictive, de multe ori este imposibilă amelioarea adecvată a condiţiei de bază. Alte cauze mai puţin frecvente de sincopă includ obstrucţia tractului de umplere al ventricolului drept la pacienşii cu stenozămitrală, obstrucţia tractului de ejecţie al ventriculului drept, şuntul drept sau stâng secundar stenozei pulmonare sau hipertensiunea pulmonară.

La pacienţii cu sincopa datorata aritmiilor se va institui tratament antiaritmic adecvat, iar la cei cu BAV simptomatic, stimularea cardiacă reprezintă tratamentul optim.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghidul privind diagnosticul şi managementul sincopei (versiunea 2009). European Heart Journal 2009;30:2731-2771
2. V. Gavrila, K. Kronbauer. Managementul pacientului cu sincopa în departamentul de urgenta. Actualitati în anestezie, terapie intensiva şi medicina de urgenta 2008:133-151
3. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. Ann Emerg Med 2004; 43(2):224-32.
4. Costantino G, Perego F, Dipaola F, et al. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. J Am Coll Cardiol 2008;51(3):276-83.
5. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, et al. A risk score to predict arrhythmias în patients with unexplained syncope. Acad Emerg Med 2003; 10(12):1312-7.
6. Jatin Dave, John Michael Gaziano, Hanumant Deshmukh, et al. Syncope eMedecine. Jan 29, 2007.

VIII.1. NOŢIUNI DE MORFOFIZIOLOGIE A TUBULUI DIGESTIV

E.Cirdei, Laura Trandafir

Maturarea functiilor de digestie şi absorbtie are loc precoce în timpul vietii intrauterine, astfel incat, la naştere, intestinul nou-născutului poate absorbi nutrimentele necesare unei cresteri fizice şi dezvoltari armonioase.

Intestinul primitiv se dezvolta în a 4-a săptămână de viata intrauterina prin invaginarea partii dorsale a sacului vitelin în embrion. Epiteliul şi glandele anexe ale tubului digestiv au originea în endoderm, iar lamina propria, musculară şi seroasa în mesoderm.

Intestinul primitiv se poate imparti în trei parti, fiecare cu irigare sanguina separata:

- partea anterioara a intestinului primitiv este la originea cavitatii bucale, esofagului, stomacului, duodenului pana la ampula lui Vater, ficatului, vezicii biliare şi pancreasului, fiind vascularizate de trunchiul celiac;
- partea mijlocie a intestinului primitiv din care se formeaza duodenul distal, jejunul, ileonul, cecul, apendicele, colonul proximal pana la jumatatea colonului transvers, fiind vascularizat de artera mezenterica superioara;
- partea posterioara a intestinului primitiv din care se formeaza colonul transvers, colonul stâng şi sigmoidul, rectul şi partea superioara a canalului anal, fiind irigata de artera mezenterica inferioara.

Esofagul, care se dezvolta din partea anterioara a intestinului primitiv, atinge lungimea sa relativa la 7 săptămâni. Lumenul care este initial obstruat de pliurile endodermului , are lumenul liber inainte de sfârşitul lunii a 2-a. Plexurile mienterice au activitate anticolinesterazica la 10 săptămâni, iar celulele ganglionare sunt diferentiate la 13 săptămâni. La naştere, treimea supeioara a esofagului este formata din muşchiul striat, treimea medie din fibre mixte, iar treimea inferioara din muşchi neted.

Stomacul este initial o dilatatie fusiforma a partii caudale a intestinului primitiv. La vârsta gestationala de 7-8 săptămâni coboara în pozitia subdiafragmatica şi sufera o rotatie de 90 grade, cu mica curbura la dreapta şi marea curbura la stânga. La vârsta de 14 săptămâni principalele sale repere anatomice (curburi, corp, fundus, pylor) pot fi recunoscute echografic. La sfârşitul lunii a 2-a în antru se produce diferentierea tubilor glandulari din epiteliu şi se formeaza şi structurile musculare. în săptămână a 11-a apar celulele parietale care secreta HCl şi factorul intrinsec, iar în sapatamanile 13-14 se dezvolta celulele principale care secreta pepsina şi lipaza gastrica, precum şi celulele pentru gastrina (celulele G).

La sfârşitul primului trimestru epiteliul gastric este diferentiat în cripte şi glande ale caror celule produc pepsina, HCl, gastrina, factor intrinsec şi renina. Activitatea enzimatica este maxima în fundus.

Ficatul şi vezicula biliara se formeaza dintr-un mugure al extremitatii caudale a intestinului anterior care se dezvolta rapid în diafragmul primitiv sau septul transvers unde se divide în doua parti:

- partea anterioara care va deveni ficat, în care endodermul prin multiplicarea celulelor va dezvolta travee de hepatocite organizate într-un tesut spongios şi în epiteliul partii intrahepatice a canalelor biliare, iar mezenchimul splanhnic al septului transvers formeaza tesutul hematopetic şi celulele Kupffer. Volumul ficatului creste rapid, astfel incat la 9 săptămâni ficatul reprezintă 10% din greutatea fatului.
- partea caudala a mugurelui primitiv devine vezicula biliara, iar piciorul sau formeaza canalul cistic.

Pancreasul se formeaza prin fuziunea a doua burjoane din endodermul fetelor anterioara şi posterioara ale duodenului în săptămână a 7-a. Canalul Wirsung se formeaza din fuziunea canalelor fiecarui burjon. Primele celule acinoase apar în săptămână a 12-a şi devin mature în urmatoarele 2 luni.

în săptămânile 12-15 apar primele mici granule de zimogen, atingand talia obisnuita la 16-20 de săptămâni. Celulele endocrine α, ß, µ formeaza insulele Lngerhans în timpul lunii a doua de gestatie. Din a 8-a spatamana sunt puse în evidenta insulina, glucagonul, peptidul YY şi somatostatinele, iar peptidul intestinal gastric din săptămână a 14-a de gestatie.

Intestinul subtire se formeaza din partea mijlocie a intestinului primitiv. Ansele jejunale şi ileale pana la diverticolul Meckel se dezvolta primele din partea proximala a ansei primitive, iar ileonul terminal, cecul şi ½ dreapta a colonului se formeaza mai tarziu din partea distala. Din săptămână a 10-a intestinul se roteste la 270 grade şi sufera o creştere rapida în cavitatea abdominală. Vilozitatile intestinale apar în duoden în săptămână a 8-a, în jejun în săptămână a 14-a, iar în colon din săptămână a 12-a pana în săptămână a 16-a.

Intestinul gros deriva din portiunea medie a intestinului primitiv (cecul, apendicele şi ½ din colonul transvers) şi din partea posterioara a acestuia (1/2 stânga a colonului transvers, colon stâng, sigmoid, rect şi partea superioara a canalului anal, care este obstruata de membrana cloacala). în sapatamana a 8-a membrana cloacala se resoarbe şi pune în continuitate lumenul intestinal cu cavitatea amniotica.

Dezvoltarea functiilor digestive

Secretia salivara – amilaza salivara apare din săptămână a 12-a de viata intrauterina şi este activa la naştere.

Secretia gastrica este de 1 ml/kg/ora la naştere şi creste cu varsta, ajungand la 2-3 ml/kg/ora la 1-2 ani. Secretia acida este scăzuta pana la vârsta de 3 luni,iar secretia de pepsina este minima la sugar, ajungand la valorile adultului la vârsta de 18 luni. La prematuri în primele săptămâni digestia proteinelor este deficitara.

Secretiile biliopancreatice

Tripsina, chemotripsina, carboxipeptidazele au un nivel de activitate suficient de crescut la naştere (1/10 din cea de la 1 an). Activitatea lipazei este scăzuta la naştere, maturizandu-se la vârsta de 1 an. Secretia de sarurile biliare la prematur este deficitara ducand la un deficit de micelizare a trigliceridelor, clinic manifestandu-se prin steatoree daca se foloseste un preparat de lapte cu trigliceride cu lant lung.Activitatea amilazei pancreatice este nula la naştere, devenind activa catre vârsta de 3 luni şi matura la 2 ani.

Functiile intestinale sunt reprezentate de funcţia de digestie, de absorbtie, secretorie şi de bariera, precum şi imunologica şi endocrina.

Funcţia enzimatica – lactaza este prezenta de la naştere şi se mentine la un nivel crescut în toata perioada de alimentaţie lactata, zaharaza, izomaltaza şi glucoamilaza au o activitate de tip adult de la naştere.

Funcţia bacteriologica – în primele 48 de ore de la naştere se produce colonizarea intestinului nou-născutului care este steril. Flora bacteriana difera în funcţie de tipul de alimentaţie – bifidobacterii în alimentaţia naturala şi coliformi în alimentaţia artificiala şi joaca un rol important în maturarea imunităţii umorale.

Funcţia imunologica – celulele imune competente sunt produse din timpul vietii intrauterine, iar IgA secretorii, aproape absente la naştere, cresc în primele luni de viata.

Functiile colice – reabsorbtia hidroelectrolitica şi colonizarea intestinala permit transformarea bilirubinei în stercobilina. La copil, maturatia completa a functiilor digestive se intalneste catre vârsta de 3-4 ani.

VIII.2. EXPLORAREA PARACLINICĂ A APARATULUI DIGESTIV

N. NISTOR, IRINA MIHAELA CIOMAGA

Explorarea funcţională şi morfologică a tubului digestiv este astăzi posibilă printr-o multitudine de teste. Alegerea lor pentru fiecare pacient în parte trebuie ghidată nu numai de particularităţile clinice ale cazului, ci şi de posibilele efecte secundare ale unor teste la vârsta respectivă, selectând pe acelea care nu comportă risc pentru copil.

I. Examinări coprologice

1. Examenul microscopic al scaunului poate evidenţia resturi alimentare sau produse patologice.

Pe preparatele necolorate se pot observa fibrele musculare nedigerate sau parţial digerate şi acizii graşi.

Pe preparatele colorate se pot observa picăturile de grăsimi neutre (coloraţie Sudan III), amidonul (intra şi extracelular) şi resturi de celuloză (coloraţie Lugol).

Produsele patologice evidenţiate în scaun sunt mucusul şi leucocitele. Prin coloraţia May-Grunwald-Giemsa se poate preciza tipul de leucocite (polinucleare, limfocite, eozinofile, monocite), cu rol orientativ pentru o infecţie bacteriană sau virală, la pacienţii cu enterocolite acute.

2. Detreminarea pH-ului în scaun, arată în condiţii fiziologice, valori de 6,2-7,4.

3. Examenul bacteriologic al materiilor fecale (coprocultura) este deosebit de util în enterocolitele acute la copil. Pentru a obţine un rezultat concludent, recoltarea în coprocultorul steril se face din scaunul proaspăt emis şi înainte de orice tratament antiinfecţios.

În situaţia izolării unui agent patogen, coprocultura este urmată de testarea sensibilităţii acestuia la antibiotice (antibiograma).

II. Teste pentru investigarea digestiei şi absorbţiei

1. Teste pentru investigarea digestiei şi absorbţiei hidraţilor de carbon

a) Testul de încărcare la glucoză are ca scop studiul absorbţiei hidraţilor de carbon.

Tehnica testului:

- determinarea glicemiei a jeun;
- administrarea de glucoză p.o. (1,5g/kg la copilul < 20kg şi 1,75g/kg la cel cu G > 20kg);
- urmărirea copilului din punct de vedere clinic şi coprologic timp de 24 de ore;
- determinarea glicemiei din 30 în 30 de minute timp de 2 ore după încărcare.

Testul este interpretat ca patologic, indicând malabsorbţia primară a hidraţilor de carbon, dacă âncărcarea este urmată de manifestări clinice (colici, barborisme) şi 1-3 scaune apoase, la câteva ore de la încărcare, iar curba glicemiilor este plată.

b) Testul de încărcare la lactoză

Explorează global digestia lactozei (prezenţa lactazei la nivelul epiteliului intestinal) şi absorbţia glucozei rezultate.

Tehnica este identică cu a testului de încărcare cu glucoză, iar interpretarea se face după aceleaşi criterii, dar cu două aspecte suplimentare:

- testul patologic poate avea o dublă semnificaţie:

o deficit de lactază (maldigestie);

o malabsorbţie primară a glucozei rezultate din hidroliza lactozei.

Pentru a discerne între cele două posibilităţi, testele de încărcare cu glucoză şi lactoză trebuie interpretate corelat (tabel I).

- curba glicemiei normală, dar apariţia de colici şi scaune apoase la scurt timp după încărcare. În acest caz digestia lactozei şi absorbţia glucozei sunt normale, diareea apoasă aparând prin mecanism motor şi nu prin cel osmotic.

Tabel I. Interpretarea corelată a testelor de încărcare cu hidraţi de carbon

Teste de încărcare cu:		Interpretare
lactoză	**glucoză**	
normal	normal	digestie şi absorbţie normală a hidraţilor de carbon
patologic	normal	deficit de lactază (maldigestie)
patologic	patologic	malabsorbţia glucozei +/- deficit de lactază (maldigestie)
normal	patologic	neinterpretabil şi trebuie repetat

c) Testul de încărcare cu D-xyloză are ca obiectiv tot explorarea absorbţiei hidraţilor de carbon, ca şi testul de încărcare cu glucoză.

Tehnică:

- se administrează p.o. 0,5 g/kg xiloză;
- se determină concentraţia serică a xylozei la 1 oră, până la 5 ore;
- determinarea xylozuriei, pe un interval de 5 ore.

Testul este considerat patologic, indicând malabsorbţia hidraţilor de carbon dacă valoarea maximă a xylozemiei ≤ 20 mg% iar a xylozuriei >20% din doza test.

d)Teste expiratorii pentru studiul digestiei şi absorbţiei hidraţilor de carbon:

- testul de încărcare cu lactoză cu determinarea în aerul expirat a H_2;
- testul de încărcare cu lactoză ^{14}C, cu determinarea $^{14}CO_2$ în aerul expirat.

2. Teste pentru digestia şi absorbţia lipidelor:

- bilanţul steatoreei: în condiţii de alimentaţie cu aport lipidic cunoscut (2g/kg), se colectează scaunele timp de 72 de ore, determinându-se concentraţia de lipide fecale.

3. Teste pentru digestia şi absorbţia proteinelor:

a) bilanţul azotului total

Tehnică: determinarea conţinutului în azot a materiilor fecale eliminate în interval de 72 de ore şi raportarea acestuia la cantitatea de proteine ingerată în intervalul respectiv.

Testul este patologic (malasimilaţia proteinelor) la valori >2,5g azot fecal/100 g proteine ingerate.

b) Alte teste mai rar utilizate în pediatrie:

- teste de încărcare cu aminoacizi;
- teste de încărcare cu substanţe marcate cu radiotrasori.

III. Examenele sucurilor digestive obţinute prin sondaj (sucul gastric, duodenal, bilă) sunt puţin utilizate în prezent la copil.

IV. Explorări imagistice:

1) Examenul radiologic include examenul baritat al tubului digestiv şi irigografia.

2) Examenul ultrasonografic, care permite evaluarea peretelui tubului digestiv (grosime, structură), a conţinutului intestinal, a peristaltismului şi a organelor abdominale din vecinătate (organe parenchimatoase, adenopatii).

3) Eco-endoscopia, cu posibilitatea ecografiei endo-cavitare, poate evalua direct leziunile mici (tumorale) fără interpunerea altor structuri (aer, structuri osoase, ţesut adipos).

4) Tomografia computerizată, are valoare diagnostică în special în patologia digestivă tumorală.

5) Scintigrafia (de ex. cu techneţiu) permite evidenţierea divericulului Meckel.

6) Explorarea RMN ca şi cea angiografică au valoare limitată pentru patologia digestivă a copilului.

V. Explorări endoscopice şi bioptice

Este o metodă de investigaţie invazivă, dar precisă dacă este efectuată de un personal specializat.

1. Endoscopia digestivă superioară (esogastro-duodenoscopia).

Se face cu endoscopul flexibil, fiind posibilă chiar din perioada de nou-născut, inclusiv la prematuri.

Indicaţiile ei vizează două obiective principale:

- în scop diagnostic pentru vizualizarea directă a leziunilor eso-gastro-duodenale, fiind descrise astfel modificările morfologice şi funcţionale pentru recoltarea probelor bioptice;
- în scop terapeutic (endoscopie digestivă intervenţională) pentru efectuarea unor manopere:
  - sclerozarea varicelor esofagiene;
  - extragerea corpilor străini înghţiţi accidental de copii;
  - dilatarea stenozelor esofagiene postcaustice etc.

Endoscopia permite şi prelevarea de mucoasă pentru examenul histopatologic, indispensabil pentru diagnosticul unor afecţiuni ale tubului digestiv:

- boli inflamatorii (esofagite, gastrita, duodenita, boli ulceroase, boala Crohn);
- boli care evoluează cu modificări morfologice caracteristice ale mucoasei jejunale (enteroapatia indusă de gluten, limfangiectazia intestinală);
- metaplazii (esofagul Barrett);
- polipi şi tumori (benigne sau maligne) ale tubului digestiv.

2. Endoscopia digestivă inferioară (recto-sigmoidoscopia şi colonoscopia)

Această metodă este utlizată pentru investigarea afecţiunile care pot interesa colonul, sigmoidul sau rectul, existînd posibilitatea, dacă este necesar, şi a recoltării de biopsii.

VI. Teste pentru evaluarea sindromului carenţial.

Aceste teste au ca obiectiv eveidenţierea consecinţelor pe care maldigestia şi malabsorbţia le pot avea asupra principalelor sectoare metabolice.

În acest scop se determină:

- proteinemia totală
- proteinograma
- glicemia a jeun
- lipidemia totală
- colesteroloemia
- calcemia, fosfatemia şi fosfataza alcalină
- sideremia
- examenul hematologic periferic complet
- radiografia de pumn

VII. Alte teste de explorare digestivă:

1) Explorarea esofagului mai beneficiază de pH-metrie şi manometrie utile în special pentru diagnosticul refluxului gastro-esofagian.

2) Explorarea stomacului mai apelează la tehnici pentru evidenţierea infecţiei cu Helicobacter pylori.

3) Testul transpiraţiei, constituie încă principala metodă de diagnostic a mucoviscidozei, afecţiune genetică aflată la originea unor diarei severe şi a malnutriţiei. Stimularea transpiraţiei se face farmacodinamic, folosind iontoforeza cu pilocarpină. Se determină cantitatea de Na şi Cl din transpiraţie. Diagnosticul de fibroză chistică este confirmat dacă Cl^- este ≥70 mEq/l.

VIII.3. INVESTIGAŢIILE IMAGISTICE ALE APARATULUI DIGESTIV

E. CÎRDEI, LAURA TRANDAFIR

Pentru stabilirea unui diagnostic corect şi precoce, pe langa examenul clinic care isi pastreaza locul sau extrem de important este nevoie de numeroase investigaţii paraclinice. Incepand cu anii 1970 posibilitatile de investigare imagistica performanta a tubului digestiv s-au dezvoltat extrem de mult. Fiecare din metode (e mputer tomografia, rezonanta magneticanuclera) a revoluţiat investigaţia m ducerii în practica.

Examenul radio

Examenul radiol a de contrast, isi pastreaza intreaga actualitate, putand fi realizat inca din prima zi de viata.



Fig. 1. Atrezie esofagiana la nou născut – aspect radiologic

Radiografia abdominală "pe gol" furnizeaz rii diagnosticului in: stenoza duodenala congenitala, ileus meconial, ileus -peritoneu, corp strain radioopac în lumenul digestive, etc.



Fig. 2 Reflux gastroesofagian în 1/3 medie a esofagului – aspect radiologic, examen cu substanţă de contrast

Examenul radiologic cu substanta de contrast aduce informatii importante în toate leziunile obstructive ale tubului digestive la nou-născut: stenoza hipertrofica de pilor, stenoza duodenala, stenoza intestinala, viciile de rotatie (figura 1). Ca substanta de contrast se folosesc în continuare solutiile baritate, care sunt mai fiziologice decat cele iodate. De asemenea, examenul radiologic cu sau fara substanta de contrast se dovedeste de neinlocuit în diagnosticul herniei diafragmatice.

Pentru diagnosticarea tulburarilor de deglutitie, a malformaţiilor esofagiene sau în caz de comunicari anormale aero-digestive (fistula eso-traheala) se folosesc metodele cineradiografice, urmarirea ulterioara a casetei video protejand sugar de iradiere excesiva în timpul examinarii.

Spre deosebire de pediatria clasica, în present se considera ca refluxul gastro-esofagian nu este bine obiectivat radiologic, rolul tranzitului baritat fiind luat de pH-metria esofagiana (figura 2).

Ulcerul gastro-duodenal evidentiat prin nisa pe seriografie necesita obligatoriu confirmare endoscopica.

In invaginatia intestinala examenul radiologic cu substanta de contrast ramane în continuare extrem de valoros atat pentru stabilirea sediului obstructiei intestinale cat şi în scop terapeutic.

In investigarea colonului, examenul radilogic este deneinlocuit în diagnosticarea megacolonului congenital din boala Hirschprung – aspectul patognomonic este de ingustarea lumenului rectal şi sigmoidian extrem de mult, continuat de o dilatare brusca şi enorma a segmentului supraiacent la nivelul marginii sacrului.

Ecografia abdominală

Ecografia abdominală este considerata prima metoda de investigare a afecţiunilor digestive la copil, fiind o metoda rapida, neinvaziva şi cu un spectru larg de indicaţii (tabel nr.1). Posibilitatea efectuarii în urgenta (traumatism abdominal, stari septice) fara o pregatire anterioara şi urmarirea ulterioara în dinamica a evoluției leziunilor, lipsa oricarii contraindicaţii, precum şi buna rezolutie a imaginilor în special a organelor parenchimatoase constituie principalele avantaje ale ecografiei abdominale la copil.

Indicaţiile ecografiei ca metoda de diagnostic în bolile aparatului digestiv
(dupa Eugen Ciofu, Carmen Ciofu – Esenţialul în pediatrie, ed Medicală Amaltea, 2002)

1. Ficat
- Dimensiune, forma, structura
- Leziuni inlocuitoare de spatiu (primare, metastatice, inflamatorii, chist hidatic)
- Abces subfrenic
- Ictere obstructive de etiologie neprecizata
- Ascita
- Anomalii observate la examinare izotopica
- Afectarea hepatica în boli de sistem, neoplazii, HIV etc

2. Cai biliare
- Evaluarea veziculei biliare nefunctionale
- Chist de coledoc
- Calculi biliari
- Cai biliare extrahepatice

3. Pancreas
- Tumori
- Pseudochiste
- Steatoza

4. Vase abdominale şi hepatice

- Hipertensiune portala
- Anevrisme
- Deplasare prin mase tumorale
- Invazie prin tumori

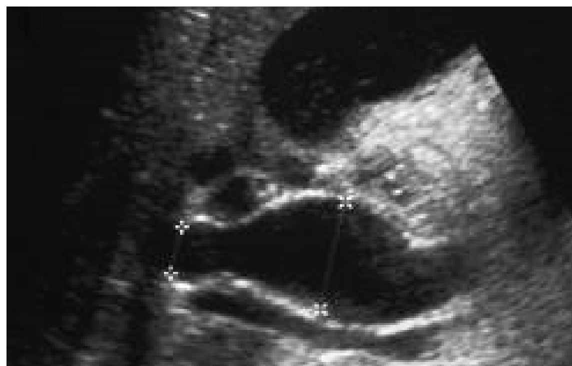


Fig. 3. Ecografie abdominală – chist de coledoc tip 1

Endoscopia digestiva superioara

Endoscopia digestiva superioara cu endoscop flexibil este o metoda folosita în pediatrie incepand cu anul 1970.

Principalele indicaţii ale endoscopiei digestive superioare la copil sunt:

- durerile abdominale recurente, de etiologie neprecizata
- hemoragia digestiva superioara
- identificarea ulcerului gastric şi duodenal
- diagnosticarea formatiunilor tumorale
- varsaturile recurente asociate cu disfagie, odinofagie şi dureri retrosternale
- delimitarea consecinţelor ingerarii de substante caustice.

Singura contraindicatie a endoscopiei digestive superioare o constituie lipsa de experienta a examinatorului în explorarea copilului şi folosirea unui instrumentar neadecvat. în acest caz se pot produce sângerari sau perforarea peretelui tubului digestiv.

In cazul hemoragiei digestive superioare endoscopia digestiva superioara este esentiala în stabilirea sediului sângerarii.

Identificarea formatiunilor tumorale impune efectuarea biopsiei pentru examen anatomo-patologic.

Ulcerul gastroduodenal necesita în toate cazurile confirmare endoscopica (figura 4, 5).

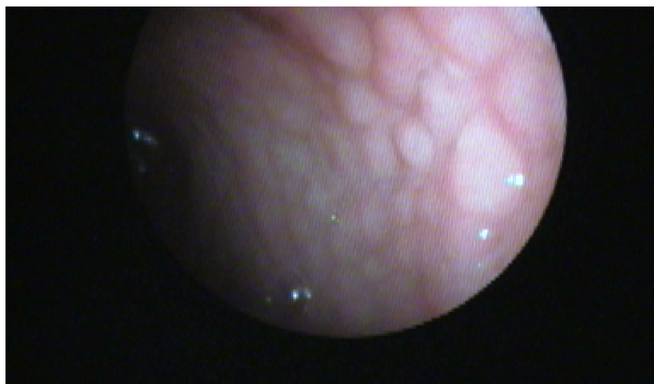


Fig. 4. Gastrita nodulara antrala –
(colectia Clinicii V Pediatrie – Prof. Dr. Marin Burlea, Spitalul de Copii "Sfanta Maria" Iasi)



Fig. 5. Endoscopie digestiva superioara – ulcer duodenal
(colectia Clinicii V Pediatrie – Prof. Dr. Marin Burlea, Spitalul de Copii "Sfanta Maria" Iasi)

Una din principalele indicaţii terapeutice ale endoscopiei digestive superioare este extragerea corpilor straini din lumenul digestiv, alaturi de dilatatiile esofagiene din stenozele postcaustice.

La sugarul şi copilul mic endoscopia digestiva superioara se realizeaza cu anestezie generala, în timp ce la copilul mare şi adolescent cu anestzie faringiana locala.

Explorarea izotopica a tubului digestiv permite obiectivarea refluxului gastroesofagian, sângerarea gastrica, formatiunile inlocuitoare de spatiu de la nivel hepatic.

Computer-tomografia în gastro-enterologia pediatrica

In prezent indicaţiile computer-tomografiei în patologia digestiva sunt în continua creştere:
- masele abdominale palpabile
- leziunile chistice sau pseudochistice pancreatice
- metastazele
- limfoame subdiafragmatice
- icterele obstructive
- abcesele profunde
- traumatismele abdominale

La varstele mici metoda trebuie recomandata restrictiv datorita:
- paniculului adipos redus care ingreuneaza delimitarea clara a diferitelor organe
- gradului inalt de iradiere cu raze X
- anestezia generala a copilului.

VIII.4. ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ ÎN PEDIATRIE

MARIN BURLEA, GABRIELA PĂDURARU, VALERIU V. LUPU

Începând din 1950 s-au desprins din marea pediatrie supraspecializările cunoscute: cardiologie, nefrologie, neurologie, oncologie, boli metabolice, etc. Ultimul născut a fost gastroenterologia pediatrică. Aceasta a apărut cu douăzeci de ani mai târziu datorită dependenţei sale de tehnologie, în special de realizarea unui endoscop subţire şi flexibil utilizat la nou-născut, sugar şi copilul mic.

Endoscopia este investigaţia esenţială care a realizat progresul supraspecializării în practica pediatrică.

Anterior pediatrul avea acces limitat în explorarea tractului digestiv, iar abordarea terapeutică era redusă.

Introducerea endoscopiei în 1970 a revoluţionat gastroenterologia în general şi a dus la apariţia gastroenterologiei pediatrice. Îmbunătăţirile periodice ale tehnicii, echipamentului şi continua perfecţionare a endoscopistului au făcut din endoscopie o modalitate de explorare modernă a tractului gastrointestinal la copilul de orice vârstă.

Progresele înregistrate au făcut ca endoscopia să nu fie privită doar ca un mijloc de investigare a tractului digestiv, ci şi ca un veritabil mijloc terapeutic pentru anumite afecţiuni.

GENERALITĂŢI

Endoscopia digestivă superioară şi inferioară are ca merit esenţial furnizarea unui diagnostic de acurateţe prin vizualizarea directă a leziunilor, dar valenţa reală a dobândit-o prin introducerea ei în practica terapeutică permiţând rezolvarea unei palete suficient de largi de aspecte ale patologiei digestive într-o manieră eficace şi hipoagresivă, patologie care anterior putea fi rezolvată doar chirurgical.

Astfel, endoscopia digestivă intervenţională a cunoscut o premieră în pediatrie – Iaşi 1992.

*1. **Echipament***

Endoscoapele flexibile sunt preferate celor rigide deoarece permit o mai bună iluminare şi o absorbţie optimă, dar mai ales conferă un grad ridicat de confort pacientului.

Pentru manoperele intervenţionale se folosesc fibroendoscoape flexibile standard cu cameră video ce transferă semnalul spre un monitor şi care este prevăzut cu două canale:

- un canal cuplat la o gastropompă pentru lavaj-sucţiune;
- un canal instrumental ce permite introducerea diferitelor accsorii necesare intervenţiilor: ace flexibile, pense, coşuri, forcepsuri, anse pentru extragerea corpilor străini, ansă diatermică, anse pentru polipectomie, pense pentru biopsie, bujii Savary – Gillard pentru dilataţii esofagiene, etc

Luând în calcul compresia traheală, diametrul fibroendoscoapelor nu trebuie să depăşească 6-7 mm (sau ideal 5-6 mm) pentru nou-născut şi copilul mic şi respectiv 8-9 mm pentru copilul mare şi adolescent. În practică se foloseşte endoscopul cu diametrul cel mai bine tolerat de către pacient, iar lungimea şi unghiurile de flexie variază în funcţie de segmentul tractului digestiv examinat şi de experienţa endoscopistului.

De menţionat că endoscoapele pediatrice standard cu diametrul 5-6 mm nu permit pasajul tuturor accesoriilor disponibile, făcând dificilă utilizarea lor (1).

De asemenea aspirţia, insuflaţia şi spălarea lentilelor este esenţială la endoscoapele gastrointestinale.

Sterilizarea şi întreţinerea fibroendoscoapelor este foarte importantă, deşi nu au fost raportate complicaţii legate de insuficienţa acestor procedee. Se curaţă şi se sterilizează suprafaţa externă, canalul de biopsie, accesoriile folosite pentru a preveni contaminarea bacteriană.

2. Indicaţiile endoscopiei diagnostice

Sunt cunoscute şi aplicate în toate centrele de specialitate cu echipament în dotare şi specialist endoscopist.

Endoscopia digestivă diagnostică este folosită în caz de:

- disfagie sau odinofagie
- dureri toracice sau abdominale de cauză neclară
- vărsături repetate neexplicate
- reflux gastroesofagian
- hemoragia gastrointestinală
- ingestia de substanţe caustice sau corpi străini
- infecţii cronice sau boli inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal
- polipi
- supravegherea în cancer, etc (2)

Pe lângă vizualizarea directă a leziunilor, endoscopia permite recoltarea de fragmente bioptice necesare examenului histopatologic şi aplicaţii terapeutice.

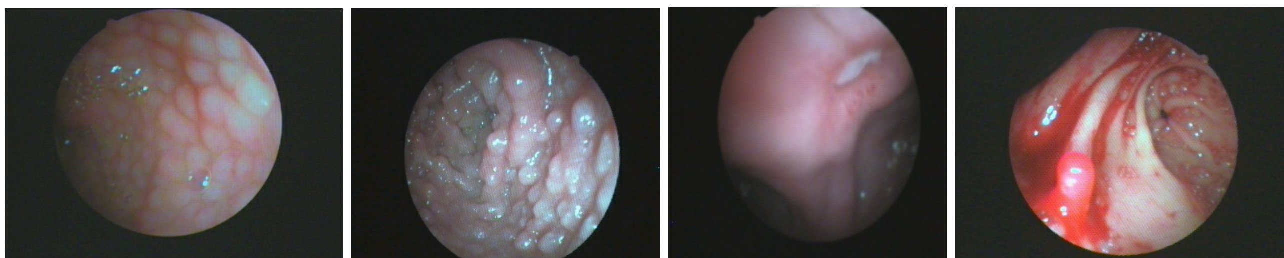


Fig. 1. Imagini endoscopice la diferite nivele ale tractului digestiv

Sistemul de clasificare *Savary-Miller* şi *Los Angeles* pentru diagnosticul esofagitei este cel mai utilizat în prezent şi are rolul de a clasa leziunile de la nivelul mucoasei în patru mari clase.

Tabel I: Clasificarea endoscopică a esofagitelor

Clasificarea Savary-Miller	***Clasificarea Los Angeles***
Grad 1: Eroziuni eritematoase sau eritemato-exudative, unice sau multiple, neconfluente	A. Una sau mai multe eroziuni cu lungimea mai mică de 5 mm
Grad 2: Eroziuni multiple, confluente, necircumferentiale	B. Prezenţa cel puţin a unei pierderi de substantă mai mare de 5 mm, dar neconfluentă
Grad 3: Eroziuni confluente, interesează întreaga circumferinţă a esofagului	C. Prezenţa cel puţin a unei pierderi de substantă extinsă între trei sau patru pliuri de mucoasă, necircumferenţială
Grad 4: Complicaţie: ulcer, stenoză, metaplazie Barett	D. Pierderi de substanţă circumferenţiale

Leziunile endoscopice de la nivelul mucoasei gastrice sunt reprezentate de: edem, eritem, friabilitate, exudat, eroziune plată, eroziune supradenivelată, pliuri îngroşate, pliuri atrofiate, desen vascular accentuat, hemoragii, mamelonarea mucoasei.

Definirea tipului endoscopic de gastrită se face conform asocierii leziunilor primare şi este ilustrată în tabelul următor.

Tabel II: Tipurile endoscopice de gastrită

Tip endoscopic de gastrită	**Elemente semiotice semnificative**
1. Eritematoasă/exudativă	• eritem insular • mamelonare fină • exudat punctiform • friabilitate
2. Erozivă plată	• eroziuni plate • exudat cu eroziuni
3. Erozivă supradenivelată	• eroziuni supradenivelate • mamelonari grosolane
4. Atrofică	• vizualizarea patternului vascular • pliuri atrofice
5. Hemoragică	• peteşii • cruste hematice • sângerări
6. Hiperplazică	• pliuri îngroşate la nivelul corpului gastric
7. De reflux duodeno-gastric	• edem şi eritem al mucoasei colorate cu bilă refluată

3. <u>Indicaţiile endoscopiei digestive terapeutice</u>

- scleroza endoscopică a varicelor esofagiene
- dilataţia stenozelor esofagiene
- hemostaza endoscopică în sângerările acute non-variceale esogastroduodenale
- extragerea de corpi străini
- gastrostomia endoscopică percutană
- polipectomia endoscopică (3)

4. <u>Complicaţii ale endoscopiei digestive</u>

Literatura nu raportează complicaţii serioase legate de manipularea endoscopică a tractului gastrointestinal la copii, care să ducă la interzicerea aplicării vreunei metode interventionale la această categorie de vârstă.

In cazuri restrânse complcaţiile pot apărea:

- legate de sedare, anestezie
- determinate direct de procedura endoscopică, dar incidenţa lor este scăzută (4).

Sunt recunoscute vărsăturile cauzate de premedicaţie sau discomfortul vagal determinat de insuflarea cu aer în cursul manevrei.

Printre complicaţiile legate direct de procedură se numără:

- hematoame retrofaringiene
- inflamaţia gâtului
- desprinderea sau căderea dinţilor
- traume laringiene
- perforaţii esofagiene sau laringiene (exceptional).

Rata complicaţiilor este mai scăzută în endoscopia intervenţională faţă de cea diagnostică.

5. <u>Contraindicaţii ale endoscopiei digestive</u>

Până în prezent nu se cunosc mijloace de diagnostic şi tratament care să poată fi aplicate în orice condiţii, la orice pacient, fără nici un risc.

Există situaţii în care abordarea endoscopică a tractului digestiv nu poate fi efectuată sau trebuie temporizată până la corecţia unor anumite stări preinterventionale.

- disfuncţii respiratorii;
- instabilitate cardiovasculară;
- deteriorarea statusului neurologic;
- afectarea coloanei cervicale;
- suspiciunea de perforaţie intestinală;
- diateze hemoragice,
- hemoragie masivă, etc.

Acestea pot constitui contraindicaţii absolute sau relative ale endoscopiei, cu menţiunea că, dacă sunt imperios necesare informaţiile furnizate de endoscopie pot fi reconsiderate metodele de sedare, anestezie generală, corecţia unor stări preintervenţionale (5).

ENDOSCOPIA TERAPEUTICĂ

Endoscopia terapeutică constituie o modalitate eficace, foarte puţin agresivă de rezolvare a unor urgenţe pediatrice. Eceastă metodă se aplică din ce în ce mai mult la vârsta pediatrică, cu foarte bune rezultate.

*1. **Dilataţia stenozelor esofagiene***

Reprezintă cea mai obişnuită procedură endoscopică la acest nivel, în caz de stenoză constituite sau tricturi congenitale. Localizarea stenozei orientează către etiologia acesteia:

a). *Stenoze localizate în 1/3 sperioară şi/sau 1.3 medie a esofagului*:

- ingestie de substante caustice
- infecţii esofagiene: candida, CMV, HIV, H.pylori
- compresie extrinsecă
- radioterapie
- medicamente: AINS, cortizon, KCl, Fenitoin, etc;
- esofagita eozinofilică idiopatică;
- stenoze congenitale.

b). *Stenoze localizate în 1/3 distală a esofagului*:

- stenoze peptice
- colagenoze: sclerodermie, lupus sistemic, artrita reumatoidă
- boala chron
- scleroterapie
- adenocarcinom
- achalazia cardiei
- metaplazie Barett

Cele mai frecvente stenoze care beneficiază de dilataţii endoscopice sunt stenozele postcaustice, care complică în 30% din cazuri esofagitele postcaustice. Incidenţa ingestiei accidentale de sodă caustică este crescută la copiii varste cuprinse între 1,5-3 ani.

Pentru dilatarea endoscopică a stenozelor este nevoie de:

- endoscop flexibil
- baloane mici de dilatare
- bujii de dilataţie Savary-Gillard cu diametre progresiv crescânde (5→15mm)
- fir ghidaj
- silicon pentru lubrefierea bujiilor.

Intervenţia se realizează sub anestezie generală.

Pentru rezolvarea unei stenoze sunt necesare una sau mai multe şedinţe de dilataţie. Dilataţia cu bujii Savary este cel mai frecvent tip de endoscopie interventională la ora actuală. Se admite injectarea

intralezională de substanţe corticoide în cazul stenozelor refractare, deoarece cortizonul favorizează dezvoltarea unui ţesut cicatriceal relativ elastic, uşor dilatabil.(6)

Există posibilitatea de plasare pe cale endoscopică a unor stent-uri (metalice sau plastice) în cazul unor stricturi benigne sau maligne sau posibilitatea de electrocauterizare.

Complicaţiile sunt posibile, dar rare. Pot apărea hemoragii, durere, aspiraţie traheală, perforaţie cu mediastinită (excepţional).

În achalazia cardiei endoscopia poate fi folosită prin plasarea unui balon de dilatare la nivelul sfincterului esofagian inferior (Boyle et al., 1981; Nakayama et al., 1987) (7) sau injectarea directă de toxină botulinică la nivelul sfincterului esofagian inferior (Parsicha et al.,1996; Walton and Tougas,1997) (8).

2. Extragerea de corpi străini

Corpii străini necesită evaluare privind

- tipul: alimentar/nealimentar;
- forma: ascuţit/beant
- mărimea: > 5 mm – necesită intervenţie endoscopică
  < 5 mm – urmărire, apoi intervenţie.
- cele mai frecvent întâlnite: nasturi, monede, baterii de ceas, căpăcele,
- rar întâlnite: tricobezoar, fitobezoar

Sediul impactării poate fi diferit:

- intraesofagian – la nivelul strâmtorilor fiziologice
- intraesofagian – în vecinătatea proceselor patologice (stenoze, tumori)
- intragastric
- ileonul terminal
- colonul proximal

Corpul străin impactat la nivelul esofagului în una din zonele de strâmtori fiziologice sau patologice trebuie rezolvat imediat.

Examenul radiologic pentru localizarea corpului străin poate precede endoscopia, deşi nu este unanim acceptată. Se realizează radiografia pe gol ce permite vizualizarea corpilor străini radioopaci.

În caz de disfagie completă, endoscopia trebuie efectuată de urgenţă pentru a evita aspiratia şi/sau leziunile determinate de contactul prelungit al corpului străin cu peretele esofagului (inflamaţie, necroză, perforaţie, fistulă, abces).

Tehnica constă în :

- endoscopie standard cu endoscop flexibil;
- pe canalul de lucru se introduc diferite accesorii în funcţie de particularităţile corpului străin (pense, coşuri de apucare, forcepsuri);
- se extrage corpul străin atunci când :

- nu este bine ancorat;
- nu produce leziuni grave în peretele organului (9).

Se recomandă intervenţia la scurt timp după ingestie, sub anestezie generală cu protejarea căilor respiratorii (risc de aspiraţie).

3. Scleroterapia varicelor esofagiene

Reprezintă una din principalele indicaţii ale endoscopiei terapeutice.

Varicele esofagiene sunt consecinţa dezvoltării circulaţiei colaterale la nivelul esofagului inferior în condiţii de hipertensiune portală, iar hemoragia produsă prin ruperea lor este cauza majoră de deces în hipertensiunea portală.

Sângerarea variceală acută poate beneficia de scleroterapie sau ligatură cu bandă elastică, ambele tehnici fiind folosite cu succes şi la copil, ducând la un control al sângerărilor în 90% cazuri (rezultate similare cu adultul).

Scleroza endoscopică a varicelor esofagiene poate fi aplicată în timpul sau în afara perioadelor de sângerare, metoda fiind recomandată atât în scop curativ cât şi în scop profilactic.

Scleroterapia endoscopica este metoda de elecţie, acţionând direct asupra dilataţiilor venoase submucoase, respectând derivaţiile esofagiene benefice.(10)

Endoscopia interventională este precedată de endoscopia diagnostică exploratorie care vizualizează varicele şi caracteristicele acestora (mărime, grad, localizare).

Se foloseşte un endoscop flexibil pe care se introduce un ac flexibil ce injectează intra şi perivariceal diferiţi agenţi sclerozanţi:

- polidocanol 0,5%
- alcool absolut 0,1 – 0,2ml
- alcool de etanolamină
- mornat de sodiu
- glucoză hipertonă (30 – 40%) (11)

Intervenţia se realizează în sala de operaţie sub anestezie generală, cu intubaţie orotraheală ce diminuează riscul pneumopatiei de aspiraţie.

Fibrozarea se produce în aproximativ o lună de la şedinţa de scleroterapie.

Deoarece refacerea varicelor este posibilă, este necesară repetarea scleroterapiei.

Frecvenţa cu care se practică şedinţele de sleroză endoscopică este:

- o şedinţă la 7-14 zile până când varicele sunt obliterate complet;
- sunt necesare 3-6 şedinţe;
- control la 1 lună după ultima şedinţă de scleroterapie;
- control la 6-8 luni în primii 2 ani;
- control anual ulterior.

Complicaţiile sunt rare, dar posibile:

- jena la deglutiţie, dureri esofagiene, ulceraţii minore
- stenoze esofagiene, periesofagite, bacteriemie (excepţional).

Ca alternativă la scleroterapie este ligatura cu benzi elastice a varicelor, dar la copil are o aplicare mai limitată.

4. <u>Hemostaza endoscopică în sângerările acute esogastroduodenale non-variceale</u>

Introducerea endoscopiei a adus schimbări radicale în managementul hemoragiei gastrointestinale la copil.

Paleta cauzelor de hemoragie digestivă este foarte largă, acestea putand fi împărţite în 2 categorii :

- hemoragii variceale (vezi anterior);
- hemoragii non-variceale, ambele grupe cu particularităţi legate de vârstă, şi nu numai.

În funcţie de etiologie, intervenţia terapeutică endoscopică poate avea loc în timpul endoscopiei diagnostice sau după aceasta, endoscopia diagnostică stabilind cu claritate necesitatea endoscopiei intervenţionale, stiindu-se faptul că o bună parte din hemoragiile non-variceale, la copil, au tendinţa la hemostază spontană.

Tabel III: Cauze de hemorragie gastrointestinală non-variceală

1. Nou-născut Sugar	**2. Copil**

- tendinţa la sângerări generalizate (tulburări de hemostază, anomalii congenitale ale coagulării etc.) - esofagite - gastrite hemoragice - diverticul Meckel - malrotaţia, volvulus - enterocolitele necrozante - malformaţiile vasculare - duplicaţie gastrointestinală - colite prin intoleranţa la proteinele laptelui de vacă / soia - ulceraţia de stress	- tendinţa la sângerări generalizate (tulburări de hemostază, anomalii congenitale ale coagulării etc.) - esofagite - gastrite - ulcerul – medicamentos (AINS) - peptic - diverticul Meckel - sindrom Mallory-Weiss - infarcte intestinale - infecţii ale tractului digestiv - malformaţii vasculare - purpura Henoch-Schonleim - hemangioame - polipi - colită ulceroasă - boala Crohn - sindrom hemolitic-uremic

Atunci când se recurge la hemostaza endoscopică, intervenţia se realizează sub anestezie generală cu intubaţie orotraheală. Tehnica presupune injectarea de substanţe sclerozante:

- polidocanol (actoxisclerol) 0,5% - 0,5ml x 3 - 5seringi;
- alcool absolut 0,1 – 0,2ml → 3 - 5doze;
- glucoză hipertonă (30-40% → 0,5ml → 3 – 5seringi.

Injectare se face la baza vasului de sânge efracţionat, în submucoasă, în jurul vasului de sânge, cu ajutorul unui ac flexibil introdus prin canalul endoscopului. (12)

Hemostaza endoscopică se practică de obicei pentru:

- ulcer peptic, ulcer de stres, ulcer medicamentos
- angiodisplaziile gastro-duodenale
- sindrom Mallory-Weiss
- malformaţii arterio-venoase

Complicaţtiile sunt posibile dar rare.

5. Gastrostomia endoscopică percutană

Este o metodă care se foloseşte de mai bine de 20 de ani în pediatrie. Este aplicată copiilor care necesită nutriţie enterală pe termen lung şi celor care prezintă risc anestezic crescut şi nu rezistă la efectuarea unei gastrostomii chirurgicale.

Tehnica constă în :

- endoscopia digestivă superioară standard;
- transiluminare după insuflarea aerului în stomac;
- fixarea locului gastrostomiei (unirea a 2/3 superioare cu 1/3 inferioară pe linia dintre ombilic şi marginea inferioară a rebordului costal stâng);
- introducerea acului învelit în manşon de plastic prin peretele abdominal;
- retragerea acului şi introducea firului ghid prin manşon;
- recuperarea firului prin esofag cu pensa de biopsie;
- introducerea butonului de gastrostomie pe firul ghid şi fixarea de peretele abdominal.
- Contraindicaţii relative ale gastrostomiei endoscopice percutane :
- existenţa unei cicatrici postoperatorii care poate prezenta aderenţe profunde în regiunea unde se intenţionează plasarea butonului gastrostomiei;
- pacienţi cu reflux gastroesofagian la care s-a stabilit necesitatea efectuării fundoplicaturării Nissen;

• pacienţi care necesită dilatarea retrogradă printr-un tub de gastrostomie a unei stenoze esofagiene (în această situaţie butonul fixat prin gastrostomie endoscopică percutană se poate desprinde de perete) (13).

6. Polipectomia endoscopică

Colonoscopia este o procedură mai dificil de realizat comparativ cu EDS, dar beneficiile sunt net superioare clismei baritate.

Colonoscopul pediatric trebuie să aibă un diametru redus şi o flexibilitate care să permită o inserţie usoară.

Investigaţia este indicată în următoarele situaţii:

- hemoragii digestive inferioare
- dureri abdominale inferioare
- diaree cu durată mai mare de o săptămână
- boli inflamatorii intestinale
- anomalii reperate la examenul baritat
- screening în familiile cu risc (ex. Polipoza colonica).

Indicaţia majoră o reprezintă hemoragia tractului digestiv determinată de numeroase cauze, un loc important ocupându-l polipii intestinali. Fie că sunt unici sau multipli, asociaţi sau nu cu alte manifestări în cadrul unor sindroame (Pentz-Jeghers, Gardner, Turcot), neoplazici sau benigni, asimptomatici sau cu simptome variate, polipii au ca rezolvare ideală rezecţia endoscopică.

Această metodă este indicată mai ales în caz de sângerări acute sau cronice recurente, complicate cu anemie feriprivă severă. (14)

Polipectomia se realizează în cursul colonoscopiei diagnostice care trebuie sa efectueze o analiză minuţioasă a leziunilor, cu recunoaşterea gradului de malignizare în unele sindroame de polipoză colonică, sau se poate realiza dupa diagnosticarea leziunilor.

Polipectomia necesită o tehnică delicată, o îndemnare deosebită a endoscopistului şi un echipament adecvat.

Tehnica presupune:

a). Pregătirea atenta a pacientului

• anamneza corectă, examen clinic şi biologic minuţios cu investigarea obligatorie a echilibrului fluidocoagulant şi corectarea eventualelor modificări;

• informarea pacientului şi a familiei asupra potenţialului risc de hemoragie postintervenţională şi perforaţie intestinală;

• pregătirea corectă a intestinului, esenţială pentru succesul intervenţiei, se realizează în funcţie de vârsta şi condiţia fizică a pacientului prin clisme evacuatorii repetate sau folosirea de laxative şi diete specifice (cele din urmă fiind mai rar utilizate la copilul mic datorită riscului de dezechilibru hidroelectrolitic). (15)

b). Anestezie generală cu intubaţie orotraheală şi monitorizare a parametrilor vitali.

Mişcarea neasteptată a pacientului poate cauza dificultăţi de examinare, strangularea sau sfâşierea polipului cu risc de hemoragie, perforaţia intestinului.

În practică se utilizează atât anestezia generală cat şi sedarea (intravenoasă) conştientă sau profundă.

Acestea din urmă se referă la deprimarea controlată a stării de conştienţă dar în care pacientul păstrează unele reflexe protectoare şi, de asemenea, poate răspunde la stimuli fizici sau verbali. În general, copiii mici, mai agitaţi şi mai puţin cooperanţi, vor necesita o sedare mai profundă decât copiii mai mari sau adolescenţii. (16)

Tabel nr. IV: Droguri utilizate la copil pentru sedare

Midazolam	presedare p.o., intra-rectal, intra-nazal 0,5 mg/kg

	doza iniţială i.v. 0,05 mg/kg care se va creşte treptat până la 0,3 mg/kg doza maximă
Fentanyl	doza iniţială i.v. 0,5 - 1,0 μg/kg → 5 μg/kg (maxim)
Flumazenil	0,02 mg/kg i.v. (max. 0,2 mg) → se repetă la un minut până la max. 0,05 mg/kg (1mg)
Nalaxone	0,1 mg/kg i.v. (max. 2 mg) → se reptă la 2-3 minte până la max. 10 mg

c). Utilizarea colonoscopului flexibil adaptat vârstei şi greutăţii copilului cu acesoriile speciale:

- ansa diatermică
- pensa de corpi străini, coşuri, forcepsuri de apucare
- electrorezecător
- pense de polipectomie.

Complicaţiile sunt rare, dar posibile:

- sângerări datorate înlăturării unor polipi multipli sau sesili cu baza largă de implantare sau polipi pediculoşi bogat vascularizaţi;
- realizarea unei hemostaze incomplete
- tulburări de coagulare/ sângerare
- perforaţii (excepţional)
- dilaceraţii ale mucoasei
- infecţii cu risc de bacteriemie.(17)

Avantajele polipectomiei sunt:

- rezolvarea rapidă, puţin agresivă şi cu complicaţii foarte reduse a unor cauze de hemoragie uneori ameninţătoare;
- durata scurtă a intervenţiei;
- scurtarea timpului de spitalizare.

7. ***Alte intervenţii endoscopice mai puţin folosite:***

- extragerea de corpi străini ce au trecut în ileonul terminal şi colonul proximal;
- reducerea volvulusului sigmoidului;
- rezolvarea stricturilor colonice (ex.S.Crohn, anastomoze, aderenţe chirurgicale) prin folosirea de catetere sau baloane de dilatare;
- rezolvarea unor stricturi duodenale;
- cecostomia endoscopică percutană – o alternativă la chirurgie – pentru investigarea copilului cu constipaţie refractară.

8. ***Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)***

Reprezintă procedura primara pentru diagnosticul şi tratamentul multor afecţiuni pancreatice şi a tractului biliar.

Este cea mai dificilă şi complexă procedură endoscopică, necesită antrenament special. Studiile actuale afirmă că este necesară o experienţă de peste 200 de cazuri pentru un endoscopist ca să poată efectua o explorare corectă a canalului biliar comun. (18)

Indicaţiile metodei sunt:

- *biliare de diagnostic*: litiaza coledocului, chistul de coledoc, canale biliare intra sau extrahepatice dilatate, stenoza biliara, colestaza neonatală, dismotilitatea sfincterului Oddi
- *biliare de terapie*: extragerea de calculi, dilataţtia stenozelor, plasarea de stent, sfincterotomia
- *pancreatice de diagnostic*: pancreatita biliară, pancreatita acută persistentă, recurentă sau cronică, trauma pancreatică
- *pancreatice de terapie*: extragerea de calculi, dilataţia stenozelor, sfincterotomia, plasarea stentului de drenare a pseudochistului.

BIBLIOGRAFIE

1. Fox VL.Endoscopy. în : Wsalker WA, et.al., editors. Pediatric gastrointestinal disease. St.Lonis : Mosby; 1996.
2. Bendroch LM, Rudolph CD. Pediatric endoscopy. Semin Gastrointestinal Dis 1994; 5 : 32-46
3. Cotton P, Williams C. Practical Gastrointestinal Endoscopy. Oxford: Blackwell Scientific : 1992
4. Ament ME, Christie DL. Upper gastrointestinal fiberoptic endoscopy în pediatric patiens. Gastroenterology 1997; 72: 1244-8
5. Ament ME. Prospective Study of risks of complications în 6424 procedures în pedriatic gastroenterology. Pediatrics Res 1977; 72 : 1244-8
6. Bereson GA. Intralesional Steroids în the treatament of refractory esophageal strictures J.Pediatric Gastroenterology Nutr. 1994; 18 : 250-2
7. Boyle JT, Cohen S, Watkins JB. Successful treatment of achalasia în childhood by pneumatic dilatation. J.Pediatr.1981; 99 : 35-40
8. Hoffman BJ, Knapple WL, Bhutani MS, et al. Treatment of Achalasia by Injection of Botulinum Toxin under Endoscopic Ultrasound Guidance. Gastrointest. Endosc. 1997; 45: 77-9
9. Henderson Ct, Engel J, Schlesinger P. Foreign Body Ingestion: Review and Suggested Guidelines for Management. Endoscopy 1987; 19:68-71
10. Hassall E, Berquist WE, Ament ME, et al. Sclerotherapy for Extrahepatic Portal Hypertension în Chilhood. J. Pediatr. 1989; 115: 69-74
11. Fox VL, Carr-Locke Dl, Connors Pj, et al. Endoscopic Ligation of Esophageal Varices în Children. J. Pdiatr. Gastroenterol. Nutr. 1995; 20: 202-8
12. Dorais J, Haber GB. Future of endoscopy în nonvariceal upper gastrointestinal bleeding Gastrointestinal Endoscopy clin N Am 1997; 7 : 717-31
13. Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer, BMJ 2001; 323, 980-2
14. Burke Ca, van Stolk SR. Diagnosis and management of gastroduodenal polyps. Surg Oncol Clin N Am 1996; 5 : 589-607
15. Cynamon HA, Milov DE, Andres JM. Diagnosis and Management of Colonic Polyps în Children. J. Pediatr. 1989; 114 : 593-6
16. Goenka AS, Dasilva MS, Cleghorn CJ et al: Diagnostic upper gastrointestinal endoscopy în children:an audit of 443 procedures and literature review.J Gastroenterol Hepatol 1993, 8:41
17. Low DE, Shenut JP, Kennedy JK, et al. Prospective Assessment of Risk of Bacteriemia with Colonoscopy and Polypectomy. Dig. Sci. 1987; 32:1239-43
18. Walker Allan, Durie Peter R. et al, Pediatric Gastrointestinal Disease, Third ed., 2000, B.C. Decker; 1429-37

VIII.5. ANOREXIA

DOINA FELEA

Definiţie: **anorexia** este o **pierdere a apetitului**, a **dorinţei de hrană**. Este vorba de fapt de *asocierea unei stări fiziologice de foame fără dorinţa de hrană*.

Foamea este o stare fiziologică ce rezultă dintr-un deficit în materii nutritive. Ea se manifestă printr-o serie de senzaţii dezagreabile, în particular epigastrice (crampe), o activare a reflexelor de nutriţie, o hiperactivitate motorie, modificări de comportament. Foamea este suprimată prin ingestia de alimente.

Senzaţia de foame există precoce în viaţa copilului. Nou-născutul prezintă contracţii de foame curând după naştere şi într-un interval de câteva zile se dezvoltă la majoritatea nou născuţilor o periodicitate a foamei. Frecvenţa apariţiei contracţiilor de foame este o particularitate individuală intervalul putând fi de 3 ore la un sugar, de 4 ore la altul; diferă chiar la acelaşi individ în perioade diferite a zilei.

Prin saţietate, etichetăm tocmai această absenţă a dorinţei de hrană, asociată cu dispariţia deficitului de materii nutritive. Ea se însoţeşte de o stare de bine evidentă.

Apetitul exprimă dorinţa de mânca anumite alimente şi devine manifest în a doua jumătate a primului an de viaţă.

Apetitul are o bază fiziologică, depinzând de tonusul musculaturii gastrice, tonus ce poate fi influenţat de stimuli corticali şi hipotalamici pe calea vagului şi splahnicului; de asemeni poate fi influenţat de: obiceiuri alimentare, educaţie, factori psihologici (teama, îngrijorarea).

Foamea este un reflex înnăscut iar apetitul un reflex dobândit.

Fiziopatologie

Mecanismele de reglare ale foamei şi apetitului nu sunt încă destul de bine cunoscute. Este adevărat că foamea este reglată de nevoile energetice ale organismului, dar la fel de adevărat este că nevoia de a mânca, la anumite ore, nu poate fi justificată dacă ne gândim la rezervele organismului. în mecanismul de reglare a foamei intervin: - tubul digestiv prin contracţiile gastrice şi intestinale, - sistemul nervos prin receptorii sensibili la distensie şi tracţiune prezenţi în tractul digestiv şi mai ales în pereţii stomacului, Senzaţiile ajung la creier, în **hipotalamus**, unde ar fi localizat centrul foamei. *Distrugerea experimentală* sau *tumorală a hipotalamusului provoacă anorexie totală*. *Excitaţia electrică*, din contra, duce la *creşterea considerabilă a consumului alimentar*. În reglare intervin şi **factori corticali** şi **reflexele condiţionate**.

Există şi o **reglare humorală**; glicemia constituie un element reglator al foamei, Hipoglicemia antrenează senzaţia de foame şi invers, glucoza injectată i.v. determină dispariţia parţială şi momentană a acestei senzaţii, odată cu creşterea glicemiei.

În mod normal foamea îl determină pe copil să mănânce, apetitul influenţează ce mănâncă, iar apariţia saţietăţii cât mănâncă.

Clasificare

I. Anorexia falsă

II. Anorexia adevărată

1. Anorexia secundară
2. Anorexia psihogenă
3. Anorexia nervoasă (mentală, esenţială)

I. Anorexia falsă

În anorexiile false copilul are apetitul păstrat, dar o cauză oarecare îi îngreuiază primirea alimentelor. Ele se întâlnesc în situaţii variate pe care le clasăm schematic în modul următor:

a) **Senzaţia de foame există, dar nu se poate exterioriza**:

- **noului-născut "leneş"** care trebuie trezit pentru a fi alimentat şi care, după câteva mişcări de deglutiţie, adoarme din nou. Adesea, această stare este **rezultatul anestezicelor sau analgezicelor** pe care mama le-a primit în timpul naşterii.
- **imaturitatea** (prematuritatea) centrului nervos care reglează mişcările de supt şi de deglutiţie
- **hemoragia cerebro-meningee**.

b) **Foamea există, dar suptul este dificil:**

- mameloane scurte, înfundate
- obstrucţie nazală (rinită, adenoidită)

c) **deglutiţie dificilă**.

- malformaţii locale: buză de iepure uni sau bilaterală, despicătură palatină
- macroglosie
- slăbirea musculaturii labio-buco-faringiene la debili (encefalopatii, distrofie avansată), prematuri sau paralizii gloso-faringiene.

d) **Foamea există, dar deglutiţia este dureroasă**. Imediat după începutul prânzului, copilul refuză hrana. Se întâlneşte în:

- stomatite
- rinofaringite acute
- abcesul retrofaringian
- vegetaţii adenoide
- laringospasm

În afara durerii, sugerea este îngreuiată şi de tulburările respiraţiei care însoţesc aceste stări.

II. ***Anorexiile adevărate***

1. Anorexia secundară (organică)

Anorexiile secundare unei cauze organice sunt frecvente căci numeroase boli ale copilului mic se întovărăşesc obişnuit de anorexie. Unele din ele se manifestă chiar prin acest semn, refuzul fiind uniform pentru toate alimentele. Cel mai adesea, ele sunt de origine digestivă sau infecţioasă.

a) boli respiratorii:

- afecţiuni ale căilor respiratorii superioare (rinofaringita acută, otita)
- afecţiuni ale căilor respiratorii inferioare (pneumonia, bronhopneumonia)
- boli alergice: astmul bronşic

b) boli digestive:

- dispepsia
- apendicita
- abdomenul acut (invaginaţia)
- peritonita
- celiakia
- hepatita acută sau cronică, ciroza

c) boli cardio-vasculare:

- malformaţii cardiace cu şunt dreapta-stânga
- leziuni cardiace congenitale sau dobândite decompensate
- miocardite, endocardite, pericardite

d) boli şi malformaţii ale aparatului urinar:

- infecţia urinară
- malformaţii

e) boli infecţioase:

- rujeola
- tuse convulsivă
- tuberculoză
- septicemia

f) boli ale sistemului nervos:
- meningita, encefalita
- anomalii metabolice
- boli ereditare degenerative ale encefalului

g) boli de sânge:
- anemia carenţială feriprivă
- leucemii
- reticuloze maligne

h) boli endocrine:
- boala Addison
- boala Simmonds
- mixedem congenital

i) carenţe vitaminice: C, B

j) hipervitaminoze: A,D

k) intoxicaţii cronice:
- **endogene:**
  - uremie
  - ciroza hepatică
  - galactozemie
  - hipercalcemie idiopatică cronică
  - sindromul Toni-Debré-Fanconi
- **exogene:**
  - aport masiv de medicamente (epilepsie, coree)
  - stupefiante
  - alcoolism cronic
  - radioterapie

2. Anorexia psihogenă

Este consecinţa ignorării datelor de fiziologie şi de dezvoltare a copilului şi a relaţiilor nesatisfăcătoare părinte-copil.

Poate apare în următoarele împrejurări:

a) *o prea mare rigoare în calculul raţiei şi a orarului prânzurilor.*

b) *trecerea prea rapidă în cursul diversificării de la alimente dulci la alimente sărate, de la biberon la linguriţă fără a permite sugarului să se adapteze noii situaţii.*

c) *alimente reci sau prost preparate.*

d) *înţărcatul brusc*

e) *regim alimentar dezechilibrat (alimentaţie monotonă, unilaterală)*

f) *dorinţa unor mame de a da copilului să mănânce cât mai mult*

g) *primirea gustărilor între mese (lapte, dulciuri)*

h) *tendinţa copilului de a se sustrage de la supraprotecţie*

i) *mame "nervoase"*

j) *"practica" de a mustra copilul în cursul meselor pentru acte de indisciplină săvârşite în cursul zilei*

k) *conflicte între părinţi*

l) *subalimentaţia prelungită*

Se descriu 3 tipuri:

a) Anorexia esenţială precoce. Poate debuta din primele săptămâni sau primele zile de viaţă. Uneori, chiar de la ieşirea din maternitate, sugarul primeşte greu biberonul, apoi refuzul este tot mai energic, aşa ca la **anorexia de inerţie**, se asociază şi o **anorexie de opoziţie**. Mai târziu, copilul începe să verse. De altfel, sunt sugari vioi, inteligenţi. cu o greutate şi o talie uşor inferioare vârstei, dar cu o rezistentă bună la infecţii.

b) Anorexia celui de al doilea semestru, numită şi obişnuită,

Este mult mai frecventă. Anorexia nu apare de la naştere, ci mai târziu, când. copilul a evoluat deja psihic şi a luat contact cu lumea, faţă de care reacţionează după. psihismul său propriu. Primele manifestări apar, în general, la vârsta de 6-8 luni sau mai târziu la 18-24 luni, adesea, după un episod patologic care n-a fost cauza anorexiei ci mai degrabă ocazia ei. Este cunoscut faptul că orice boală banală, (de exemplu o rinofaringită sau o tulburare dispeptică) reduce, în mod temporar, apetitul. Conflictul apare în momentul realimentării, când copilul încă nu a recăpătat pofta de mâncare şi mama, temându-se de sănătatea lui, îl obligă să primească întreaga raţie; copilul capătă o repulsie faţă de mâncare şi anorexia se fixează. Alteori, anorexia se instalează cu ocazia introducerii unui aliment nou: piureurile groase, carnea, legumele sau conflictul poate apare asupra modului da a mânca. Copilul refuză să mănânce cu lingura sau cu furculiţa, vrea să mănânce singur cu degetele, îşi bagă mâinile în mâncare, se murdăreşte. Alţi copii încep să ţipe şi să se agite de îndată ce sunt puşi pe scaunul lor cu un şervet în jurul gâtului; este aşa zisul conflict asupra decorului obişnuit al prânzului.

Din punct de vedere semiologic, acest refuz al alimentelor se prezintă ca o anorexie de opoziţie tipică, de grade diferite. *Anorexiile permanente* şi *globale* sunt excepţionale deşi, din spusele mamei, care reflectă mai degrabă frica ei decât realitatea, rezultă că “nu vrea să mănânce nimic". Conservarea stării generale, o curbă a greutăţii neregulată, dar totuşi uşor ascendentă, mărturisesc că anorexia este intermitentă şi electivă. Unii copii mănâncă pe ascuns sau primesc cu plăcere alimente de la persoane străine.

Examenul obiectiv arată un copil adesea agitat, hipersensibil, emotiv. La început, mama este cea care intervine. Ea utilizează succesiv: viclenia, seducţia, constrângerea. Se amuză copilul, i se spun poveşti, se caută să i se capteze atenţia prin invenţiile cele mai neaşteptate, apoi toată familia sfârşeşte prin a se amesteca. Se recurge la rugăminţi, promisiuni, ameninţări.

Dacă vinovat în primul rând este copilul, care îşi afirmă precoce "eu-ul", în acest conflict şi mama îşi are partea ei de vină. Cel mai adesea, este vorba de o mamă mai în vârstă, intransigentă, autoritară, anxioasă, care a avut în trecut unele suferinţe: decesul părinţilor, a soţului, a unui copil mic. Copilul anorexic este de obicei copil unic, născut după 5-10 ani de căsnicie. În general, nu se întâlnesc copii anorexici în familiile cu mai mulţi copii, cu mame tinere.

Opus acestei situaţii, întâlnim aşa numita anorexie prin **abandon afectiv**, care se observă la sugarii din creşe şi leagăne de copii. Sunt copii privaţi de dragostea de mamă.

c) Anorexia de la 2 - 12 ani este mult mai rară. Poate să fie o continuare a formei precedente sau să se prezinte ca un epifenomen la un copil cu grave tulburări ale comportamentului sau ale personalităţii.

Anorexia care debutează la această vârstă are drept cauză, aproape întotdeauna, *acţiunea nocivă* a unor *condiţii de mediu nefavorabile*:

- *conflicte între copil* şi *şcoală*
- *anxietatea*
- *şocurile emoţionale puternice*
- *solicitările nervoase* cărora copilul nu le poate face faţă

Alături de anorexie aceşti copii pot prezenta: insomnie, neatenţie şcolară, enurezis, encomprezis.

3. Anorexia nervoasă (esenţială, mentală)

Anorexia nervoasă este cea mai severă tulburare de alimentaţie, mecanismul foame-apetit fiind complet supresat. Se ajunge la pierderi ponderale care depăşesc 20% din greutatea normală, la vârsta

corespunzătoare nu apare menstruaţia sau încetează curând după începerea sa. Anorexia nervoasă apare mai ales la preadolescente sau adolescente, rar se poate întâlni şi la băieţi.

Circumstanţele de apariţie sunt variate:

a) *activitate fizică foarte intensă*
b) *teama de a nu fi prea gras*
c) *condiţii de viaţă nefavorabile*
d) *conflicte între copil şi şcoală*
e) *conflicte familiale*
f) *şocuri emoţionale puternice*
g) *solicitări nervoase cărora copilul nu le poate face faţă*

Bolnavii pot prezenta: bradicardie, hipoglicemie, constipaţie, scăderea metabolismului bazal.

Anorexia nervoasă nu este o tulburare izolată, ea se însoţeşte adesea de perturbări emoţionale severe chiar stări depresive, tulburări ale personalităţii, tulburări de reacţie, pica.

Este rar întâlnită la sugar şi copilul mic.

Uneori anorexia nervoasă constituie semnul de debut al unei nevroze grave şi mai ales al demenţei precoce.

Pentru a afirma diagnosticul de anorexie nervoasă este necesar să se elimine toate celelalte cauze posibile de anorexie.

Tratamentul anorexiei

I. Anorexia falsă

- prematurul, nou-născutul cu hemoragie meningo-cerebrală:
• alimentaţie prin gavaj
- distrofie avansată:
• alimentaţie parenterală, gavaj, realimentare prudentă progresivă
- rinofaringita acută
• dezobstrucţie nazală
- adenoidita cronică
• adenoidectomie
- malformaţii labio-buco-faringiene
• alimentare cu răbdare a copilului, gavaj până la vârsta optimă pentru intervenţie chirurgicală
- stomatite
• badijonaj bucal cu glicerină şi anestezină cu 15 minute înainte de masă, alimentaţie semilichidă
- mameloane scurte sau ombilicate
• sânul stors va fi administrat cu linguriţa sau biberonul, alimentaţie mixtă sau artificială
- faringita, amigdalita, abces retrofaringian, tetania
• tratamentul afecţiunii cauzale

II. Anorexia adevărată

1. Anorexia organică:

- va fi depistată şi tratată cauza
- revenirea apetitului este un semn de ameliorare a bolii

2. Anorexia psihogenă

- se va depista şi corecta anomalia dietetică
- reglarea alimentaţiei cu prânzuri mici şi concentrate caloric la intervale mari (3 mese pe zi)
- reîntoarcerea la alimentaţia semilichidă sau chiar cu biberonul şi reluarea cu prudenţă a diversificării
- metoda "regimului ascendent" = copilul este pus la o dietă scurtă de foame urmată de o realimentare prudentă "la cerere". Copilul va fi surprins să vadă că i se refuză mâncarea în loc să-i fie

impusă, face din nou cunoştinţă cu senzaţia de foame.

Pot fi folosite şi medicamente care stimulează pofta de mâncare dar trebuie ţinut seama de faptul că acestea au un rol terapeutic minor (vitamine, sedative).

3. Anorexia nervoasă

- separarea de anturajul obişnuit chiar spitalizare deoarece refuzul de a mânca se asociază cu refuzul de a bea ajungându-se la denutriţie severă şi/sau deshidratare

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham M. Rudolph – Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Ed. McGraw-Hill, 2002.
2. Berman Stephen – Pediatric Decision Making, Ed. Mosby 1996.
3. Felea Doina – Medicină Generală / Medicina Familiei, Ed. Cermi, Iaşi, 2000.
4. Kliegman R. – Practical Strategies în Pediatric Diagnosis and Therapy, Ed, Elsevier Saunders, 2004.
5. Mătăsaru Silvia – Pediatrie - Ghid pentru Medicul de Familie, Ed. Stef, Iaşi 2007.
6. Walter W. Tunnessen – Signs and Symptoms în Pediatrics, Ed. J.B. Lippincott, 1988.
7. Geormăneanu Mircea – Tratat de Pediatrie, vol. 2, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.

VIII.6. VĂRSĂTURILE

DOINA FELEA

Definiţie: **vărsătura** se defineşte ca fiind **eliminarea pe gură a conţinutului gastric/intestinal parţial sau în totalitate.**

Vărsăturile reprezintă o manifestare clinică foarte frecventă în practica pediatrică: mai mult de 50% din sugari prezintă vărsături, dar uneori 5% dintre aceştia au o afectare a tractului digestiv, restul având o imaturitate funcţională (fiziologică) a tractului gastrointestinal ce determină aşa numitele *vărsături habituale* ale nou-născutului şi sugarului (fără substrat organic, induse uneori numai de alimentaţie).

Vărsătura constituie un simptom şi nu o maladie.

Vărsăturile sunt cu atât mai frecvente cu cât copilul este mai mic.

Se descriu două tipuri de vărsături: *atone* (alimentele amestecate cu suc gastric se preling din gură şi *spastice* (alimentele sunt aruncate în jet la distanţă).

Mecanismul vărsăturii

Există 3 stadii : *senzaţia de greaţă, efortul de vărsătură („icnitul") şi vărsătura propriu-zisă* (expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură, însoţită de contracţia puternică a musculaturii abdominale) - fiecare dintre aceste 3 stadii caracterizându-se printr-un tip diferit de activitate motorie gastrointestinală. Cu excepţia leziunilor SNC, greaţa apare iniţial ca simptom precedând de obicei vărsătura. Se asociază adesea cu unele manifestări clinice: salivaţie, paloare, transpiraţii. modificări ale ratei inimii. Greaţa poate fi produsă de o varietate de stimuli: stimuli psihici, ai sistemului nervos central, labirintului şi cei ce au punct de plecare în viscere. La copiii mici şi la sugari, stadiul de greaţă ca şi efortul de vărsătură, poate lipsi sau este nedetectabil, vărsătura propriu-zisă survenind fără avertizare.

Integrarea proceselor implicate în actul vărsăturii pare să fie îndeplinită de formaţia reticulară laterală care primeşte stimuli aferenţi din:

- faringe
- inimă
- tract urogenital
- tractul - digestiv şi biliar
- centrii nervoşi superiori (vărsătură psihogenă, emoţională)
- aparatul vestibular
- presiunea intracraniană
- tulburările circulatorii (migrenă) pot reprezenta „punct de plecare" posibil al stimulilor

Există şi o zonă chemoreceptoare în planşeul ventriculului al IV-lea, sensibilă la: stimuli metabolici anormali din organism la bolnavii cu boală hepatică, uremie, cetoacidoză diabetică, tulburări electrolitice, nivele crescute de estrogeni, unele medicamente (morfină, digitalice, antimetaboliti).

Impulsurile eferente merg către musculatura abdominală şi cea a aparatului respirator pe calea *vagului şi nervilor spinali*. Rezultă deci că "centrul" vărsăturii, situat în *formaţiunea reticulară* primeşte impulsuri de la aferenţii viscerali şi de la zona *chemoreceptoare* din *ventriculul al IV-lea*. Există un prag de excitaţie al centrului vărsăturii care - prin vârstă sau particularităţi individuale - poate fi mai scăzut şi permite unor stimuli obişnuiţi care ajung continuu la nivelul centrului să inducă vărsătura.

Mirosuri sau gusturi neplăcute, stimuli dureroşi suficient de puternici, sau reprezentarea unor imagini pot să declanşeze de asemenea vărsături.

Vărsătura trebuie diferenţiată de **regurgitaţie** şi de **ruminaţie**:

Regurgitaţia

Se înţelege prin regurgitaţie eliminarea fără efort a alimentelor şi secreţiilor din esofag sau stomac, prin gură. Acest simptom nu se asociază cu greaţă sau contracţii forţate ale muşchilor abdominali fiind produsă doar de contracţia antrului piloric care împinge conţinutul gastric în esofag prin cardia deschisă, eliminarea de lichid se face împreună cu o cantitate de aer. Se poate produce la sugarii sănătoşi, până la vârsta de 9—12 luni (adică înainte de a primi mesele în ortostatism). Rareori persistă după ce copilul începe să meargă singur.

Se poate face o clasificare etiologică a regurgitaţiei:

1. Regurgitaţia „fiziologică" este notată în primele săptămâni de viaţă la nou-născut sau la sugarii sănătoşi; se produce o dată sau de mai multe ori pe zi, la scurt timp după masă. Frecvenţa scade cu vârsta, astfel că la 7 până la 12 luni (uneori nu mai târziu de 8 luni) regurgitaţiile încetează să mai apară. Dacă sugarul se dezvoltă normal, nu există motiv de îngrijorare.

2. Regurgitaţia prin tehnică greşită de alimentaţie:

- dacă sugarul este aşezat în pătuţ fără să eructeze, prezintă de cele mai multe ori regurgitaţii
- sugarii care sug viguros sau foarte lent pot avea nevoie să eructeze de mai multe ori în cursul suptului şi trebuie ajutaţi să o facă
- dacă orificiile tetinei sunt prea mici, durata suptului se prelungeşte excesiv şi creşte cantitatea de aer înghiţit, regurgitaţia este o manifestare obişnuită
- la sugarul alimentat natural mameloanele retractate pot favoriza înghiţirea excesivă de aer
- formulele neadecvate caloric şi mesele prea rare îl fac pe sugar să sugă suplimentar, în gol, şi să înghită mult aer
- manipularea intempestivă a sugarului după ce acesta a mâncat duce la producerea regurgitaţiei

3. Refluxul gastroesofagian (relaxare cardioesofagiană, incompetenţă gastroesofagiană, chalazie).

În absenţa tehnicilor incorecte de alimentaţie la un sugar care se dezvoltă bine, regurgitaţia este produsă cel mai frecvent de refluxul gastroesofagian. Este o manifestare autolimitată. Manifestările clinice debutează a 3-a — a 10-a zi de viaţă; regurgitaţia nu apare în mod obişnuit înainte ca sugarul să fie pus în pătuţ, putând fi astfel prevenită prin poziţie ortostatică, 30 de minute după masă. Simptomul persistă mai multe săptămâni sau luni, după care poate dispărea treptat. Examinarea radiologică în poziţie orizontală confirmă diagnosticul clinic iar diferenţierea de hernia hiatală este dificil în multe cazuri; relaxarea cardiei poate fi notată la sugarii cu dezvoltare insuficientă, la sugarii debilitaţi şi la cei care *rumineează.* Refluxul gastroesofagian este cauză de:

- tuse nocturnă
- pneumonie recurentă
- bronho-pneumonie recurentă

Ruminaţia sau mericismul

Este o *formă* rară — dar severă — de *regurgitaţie cronică.* Debutează de obicei în a 2-a jumătate a primului an de viaţă. Constă din revenirea alimentelor în gură, mestecarea şi reînghiţirea lor — act pe care sugarii (copiii) îl fac cu o deosebită plăcere. Copilul readuce alimentele în gură cu ajutorul degetelor pe care le introduce în faringe sau făcând cu mâna un jgheab. Se produce la 20—30 de minute după masă. Sugarul (copilul) stă practic tot timpul într-o mică „baltă" de conţinut gastric regurgitat. Pare să fie de origine *psihogenă* şi se asociază cu incapacitatea mamei (sau lipsa ei de dorinţă) de a stabili o legătură caldă, maternă cu sugarul său. Ruminaţia este precedată sau se însoţeşte de mişcări de masticaţie. Deşi *diagnosticul* este uşor de stabilit, sunt necesare şi unele investigaţii suplimentare pentru excluderea unor boli gastrointestinale organice sau funcţionale (hernia hiatală, strictura esofagiană, chalazia, achalazia, ulcerul gastrointestinal, etc.) şi a unor boli renale.

Metode terapeutice

- distragerea continuă a atenţiei prin ocupaţii care interesează în mod deosebit copilul

- aşezarea în poziţia „pe burtă", a copilului imediat după masă
- îngroşarea alimentelor
- stabilirea intensivă a unor relaţii „calde" între copil şi cei care îl îngrijesc

Prognosticul poate fi bun dacă măsurile adecvate sunt instituite din timp şi sunt suficient de perseverente. Altfel se ajunge la *malnutriţie* şi *deces.*

Complicaţiile vărsăturilor

Tulburările metabolice apar mai ales în vărsăturile cronice. Se poate produce *alcaloză metabolică* şi *hipokaliemie* ca urmare a pierderilor de hidrogen, clor şi potasiu prin lichidul de vărsătură. Sindromul hipokaliemic se caracterizează prin slăbiciune musculară, constipaţie, polidipsie, nicturie şi concentraţie urinară scăzută. Vărsăturile pot produce sau pot contribui la apariţia unui *sindrom de deshidratare acută*.

Pneumonia de aspiraţie poate surveni în special la prematuri şi nou-născuţi, în caz de stare de conştienţă alterată sau poziţie culcată în timpul vărsăturii. Vărsăturile pot produce *rupturi ale mucoasei* prin solicitarea excesivă a joncţiunii esofagogastrice. *Hipoglicemia* poate fi o complicaţie a vărsăturilor în special la nou-născuţi.

Pentru a preciza **etiologia vărsăturilor** este necesară o **anamneză** amănunţită, un **examen clinic complet** şi diferite **investigaţii paraclinice.**

Anamneza

Va avea în vedere precizarea unor date ce pot folosi pentru orientarea diagnosticului:

- *Vârsta* este importantă, căci nu aceleaşi cauze declanşatoare de vărsătură se întâlnesc la nou născut, la sugar sau la copil
- *Sexul* (stenoza hipertrofică de pilor mai frecventă la băieţi; intersexualitatea întâlnită în sindromul pierderii de sare)
- *Regimul alimentar*: cantitatea (supra sau chiar subalimentaţia), calitatea (laptele prescris, diluţia, alimente noi introduse), modul în care au fost administrate prânzurile (distanţa dintre ele, poziţia copilului) şi felul cum a reacţionat copilul (a mâncat cu poftă sau a fost constrâns)
- *Debutul vărsăturii*: chiar de la naştere? încă înainte de a primi un aliment? la administrarea de apă zaharată, de lapte sau a existat un interval liber, de 2-4 săptămâni, până au apărut vărsăturile?
- *Orarul şi frecvenţa vărsăturilor*: Trebuie stabilit dacă ele survin în cursul, eventual finele suptului sau între supturi. Dacă sunt episodice, la intervale mai lungi sau repetate zilnic, chiar de mai multe ori pe zi
- *Influenţa* pe care o are *statica copilului* asupra vărsăturii. Decubitul orizontal o declanşează sau o agravează şi poziţia ortostatică o linişteşte sau acest efect favorabil este obţinut la poziţia ventrală cu capul în jos
- *Caracterul vărsăturilor*: ele pot fi explozive, în fus, sau să survină fără efort, ca o simplă regurgitaţie.

– *Vărsătura psihogenă* apare în stări tensionale, este regulată, producându-se dimineaţa înainte de şcoală sau înainte de activităţi stressante. Deşi vărsăturile sunt cronice, nu apar efecte dăunătoare.

– *Vărsăturile iritative* (în gastrite) la copiii mari se asociază cu greaţă şi survin după mese (ca şi vărsăturile din obstrucţii), vărsătura fiind precedată de o senzaţie de saţietate precoce şi de plenitudine (conţinutul de vărsătură este adesea prânzul nedigerat).

– *Vărsătura fără greaţă* şi *fără efort*, *conţinutul putând fi "azvârlit" la distanţă* este evocatoare de *leziune a sistemului nervos central*.

– *Vărsătura postprandială* poate fi indusă de obstrucţia gastrică de ieşire (ca şi atonia gastrică diabetică).

– *Vărsătura matinală* este semnalată în uremie.

– *Caracterul "epidemic"* al vărsăturilor sugerează toxiinfecţia alimentară (după alimente ingerate în ultimele 6 ore înainte de apariţia vărsăturilor).

– *Vărsăturile din "râul de mişcare"* (cu vehiculul) sunt precedate de disconfort abdominal

extrem, greaţă, transpiraţii, apatie.

Tipuri particulare de vărsături apar în migrenă, tulburări endocrine (inclusiv boală Addison), sindrom Meniere.

- *Aspectul vărsăturilor*: aspectul lichidului de vărsătură sau aspiratului gastric este util pentru diagnostic:
  - La nou-născut, *o cantitate de aspirat gastric mai mare de 20 ml* sau care conţine *bilă* - în special dacă există anamneză de *polihidramnios matern* - poate sugera *obstrucţia intestinală*
  - Regurgitarea sau evacuarea prin vărsătură a *laptelui necoagulat* la nou-născut poate sugera *atrezie esofagiană*
  - Evacuarea *alimentelor nedigerate* la copii mai mari poate sugera *strictura de esofag* sau altă obstrucţie situată la nivelul cardiei sau deasupra sa.
  - *Vărsătura bilioasă* la nou-născutul la termen va fi interpretată ca semn de *obstrucţie intestinală* plauzibilă ; poate surveni de asemenea la *prematurii cu imaturitate a sfincterului piloric* şi la sugari cu *septicemie*, ca rezultat al *ileusului dinamic*. *Absenţa bilei* în lichidul de vărsătură sugerează că *obstrucţia* este situată *deasupra ampulei Vater*
  - *Vărsătura fecaloidă* face suspectă *peritonita* sau *obstrucţia intestinului subţire inferior* sau a *colonului*.
  - *Vărsătura sanguinolentă* (hematemeza) poate fi prezentă în *leziunile ulcerative* şi în *hernia hiatală*
- *Cantitatea vărsăturii* în raport cu cantitatea de aliment ingerat
- *Influenţa* pe care o au *vărsăturile* asupra *curbei greutăţii*, curbă ce poate fi ascendentă în continuare (semn de benignitate), staţionară sau să fi suferit o cădere bruscă
- *Caracterul scaunelor* care îmbracă aspectul tipic de diaree sau constipaţie
- *Tratamentul dietetic* şi *medicamentos* administrat: doză, durată, efect

Examenul clinic

Examenul clinic trebuie să fie complet urmărind:

1. Semnele asociate evocatoare pentru etiologie:

- tulburări digestive: diaree sau oprirea tranzitului pentru materiile fecale şi gaze, meteorism abdominal, crampe abdominale, sânge în scaun sau la tuşeu rectal
- mirosul acetonemic
- unde peristaltice şi/sau palparea unei “mase” abdominale (sugerează stenoza hipertrofică de pilor)
- hepatomegalie, splenomegalie
- artrită, rash cutanat, limfadenopatii
- semne respiratorii acute sau cronice
- febră, frison
- disfagie
- otalgie
- coriză purulentă
- semne urinare
- convulsii febrile
- redoarea cefei
- fotofobie
- semne de hipertensiune intracraniană (cefalee, tulburări vizuale, tulburări de conştienţă)
- tuşeu rectal (sânge pe degetul de mănuşă)
- palparea testiculului

2. Răsunetul general al vărsăturilor.

Acest aspect va fi apreciat prin:

- curba ponderală şi staturală
- semnele clinice de *deshidratare*: *extracelulară* – pliu cutanat persistent, fontanela anterioară

deprimată, hipotonia globilor oculari, oligurie, semne de şoc (puls filiform culoarea tegumentelor marmorată, alungirea timpului de recolorare, hipotensiune arterială); *intracelulară* - sete, tegumente uscate, tulburări ale conştienţei, febră, convulsii

Examene paraclinice

Nu sunt necesare investigaţii paraclinice atunci când vărsăturile apar la un copil cu stare generală bună la care s-au identificat erori dietetice, o stare infecţioasă uşoară şi la care vărsăturile nu prezintă răsunet clinic.

Examenele paraclinice au ca scop:

- stabilirea *etiologiei vărsăturilor*
- aprecierea *răsunetului vărsăturilor* (hemoleucogramă, ionogramă, echilibrul acido-bazic, corpi cetonici)

Anamneza şi examenul clinic pot da date orientative asupra etiologiei, date ce vor fi completate cu examene paraclinice:

1. *cauze infecţioase*: leucogramă (cu formula leucocitară), examen de urină, urocultură, uree sanguină, creatinină sanguină, examen ORL, hemocultură

2. *cauze digestive*: coprocultură, radiografie abdominală fără substanţe de contrast (în picioare şi culcat), eventual cu substanţă de contrast (iar în urgenţă, fibroscopie, amilazemie, transaminaze şi chiar intervenţie chirurgicală)

3. *cauze toxice* sau metabolice: corpi cetonici în sânge şi urină, glicemie, amoniemie, acizi aminaţi în sânge şi urină, acizi organici urinari, natremie, kaliemie, proteinurie

4. *cauze neurologice*: examen de fund de ochi, puncţie lombară, radiografie de craniu, tomografie computerizată

5. *cauze psihice*: examen psihologic

Clasificarea vărsăturilor

Green clasifică vărsăturile după criterii etiologice:

1. **vărsături mecanice**
2. **vărsături reflexe**
3. **vărsături de cauză metabolică, ereditară, cu debut precoce**
4. **vărsături de cauză centrală**

1. Vărsăturile mecanice

1.1 **Vărsături mecanice obstructive**

Se produc datorită obstrucţiilor tractului gastrointestinal, obstrucţii ce pot fi: a) *obstrucţii* prin *malformaţii*; b) *obstrucţii câştigate*

Malformaţiile congenitale ale tractului digestiv devin evidente din *perioada neonatală*, fiind suspectate atunci când *cantitatea de lichid gastric aspirat* este *mai mare de 20 ml* şi mai ales dacă aspiratul este *colorat în verde*. Sunt sugestive:

- apariţia *vărsăturilor*
- *distensia abdominală* din primele 24-36 ore de la naştere
- *neeliminarea meconiului*

Polihidramnios-ul (volum al lichidului amniotic > 2000 ml) sugerează o posibilă obstrucţie intestinală înaltă.

Când se suspectează o cauză mecanică de vărsătură se vor face radiografii abdominale simple în decubit şi ortostatism.

Vărsăturile de cauză mecanică prin obstrucţie recunosc peste 24 de cauze mai obişnuite:

1.1.1 ***Atrezia şi stenoza congenitală a esofagului***

- atrezia esofagiană fără comunicare eso-traheală (*vărsături abundente de la naştere*)
- atrezia esofagiană cu comunicare traheală sau bronşică (*salivaţie, cianoză, ± sufocaţie, tuse, respiraţie zgomotoasă*, manifestări apărute imediat după alimentaţie)
- stenoză esofagiană congenitală mai largă (*vărsături mai tardive* la introducerea alimentelor mai solide)

1.1.2 ***Diverticuli esofagieni*** (*vărsături din primele zile de viaţă* după ingestia alimentelor, *respiraţie fetidă*)

1.1.3 ***Hernia diafragmatică*** (se manifestă din perioada neo-natală cu *vărsături*, *dispnee, cianoză, ± hematemeze*)

1.1.4 ***Relaxarea cardio-esofagiană*** sau ***calazia esofagiană*** (*vărsături precoce* de la vârsta de sugar, imediat după ingestia alimentelor, *poziţia ortostatică* după supt ameliorează simptomele)

1.1.5 ***Cardiospasmul esofagian*** sau ***acalazia*** (*vărsături precoce* după ingestia alimentelor, *disfagie*, *alimentele solide sau semisolide sunt mai uşor înghiţite*)

1.1.6 ***Stenoza postesofagită caustică*** – apare după ingestia de sodă caustică sau acizi tari (*vărsăturile şi refuzul alimentelor consistente* apare la 2-3 săptămâni de la ingestie când se constituie stenoza)

1.1.7 ***Stenoza hipertrofică congenitală de pilor*** (*vărsături voluminoase*, *în jet* după un *interval libe*r de 3 săptămâni de la naştere ce *distrofiază copilul*, *constipaţie*)

1.1.8 ***Spasmul piloric*** (*vărsături reduse cantitativ* ce apar imediat după naştere)

1.1.9 ***Plicatura gastrică***: anomalie funcţională gastrică datorită ridicării şi plicaturării marii curburi datorită împingerii sale de către colonul transvers destins de gaze

1.1.10 ***Atrezii*** sau ***stenoze strânse duodenale*** (pot produce aspect de ocluzie intestinală acută)

- ***stenoza supravateriană*** (vărsături fără bilă, meconiu normal cu bilă)
- ***stenoza subvateriană*** (vărsături bilioase, meconiu fără bilă)

1.1.11 ***Stenoza duodenală "puţin strânsă"*** (*vărsături în criză* de la naştere sau mai târziu).

1.1.12 ***Atrezia intestinală*** (*vărsături bilioase* apoi *fecaloide* ce apar la câteva ore de la naştere, *constipaţie, alterarea stării generale*)

1.1.13 ***Imperforaţie anală*** (*sindrom obstructiv precoce* din primele 24-36 ore după naştere: *vărsături, distensie abdominală, absenţa eliminării meconiului*)

1.1.14 ***Dopul de meconiu îngroşat*** – poate fi o manifestare a fibrozei chistice sau a bolii Hirschsprung (*vărsături bilioase, distensie abdominală, absenţa eliminării meconiului*)

1.1.15 ***Ileusul meconial***: cea mai precoce manifestare a fibrozei chistice fiind determinat de meconiul gros aderent (*manifestări de obstrucţie intestinală* din primele 24-36 ore de la naştere)

1.1.16 ***Stenoza intestinală*** (*vărsături, constipaţie, megacolon* apărute *de la naştere*)

1.1.17 ***Malrotaţia intestinului subţire***: asimptomatică sau simptomatică (*vărsături bilioase, distensie abdominală, peristaltică vizibilă*, semne apărute din primele săptămâni de viaţă sau mai târziu)

1.1.18 ***Volvulusul***: afectează intestinul mijlociu şi apare în caz de malrotaţie prin incompleta fixare a intestinului (*vărsături bilioase* din a 3 – 4-a zi de viaţă, dar este posibil debutul la orice vârstă; se poate remite spontan urmată de episoade recurente şi se manifestă ca *vărsături ciclice la copiii mai mari*)

1.1.19 ***Pancreasul inelar***: cauză rară de obstrucţie intestinală completă sau parţială

1.1.20 ***Invaginaţia intestinală*** (*vărsăturile* sunt *alimentare, bilioase* uneori *fecaloide, sânge în scaun* sau la tuşeul rectal, *dureri abdominale violente, intermitente*)

1.1.21 ***Herniile ştrangulate*** sunt pe primele locuri între cauzele de *ocluzii intestinale*

1.1.22 ***Aderenţele peritoneale***: pot genera *vărsături*

1.1.23 ***Ileusul paralitic***: apare la *sugarii grav afectaţi* cu pneumonie sau alte boli infecţioase, peritonită, hipokalemie, stări postoperatorii

1.1.24 ***Corpii străini***:

- trichobezoar
- lactobezoar
- ghem de ascarizi

1.1.25 ***Hematomul peretelui intestinal*** – produs prin traumatism (*greaţă, vărsături bilioase, febră, dureri abdominale*)

1.1.26 ***Boala Hirschsprung*** (manifestări de ocluzie din prima lună de viaţă apoi *vărsături accidentale, constipaţie, distensie abdominală*)

1.1.27 ***Duplicaţiile tractului digestiv*** (*vărsături, dureri abdominale* cu *caracter colicativ* prin obstrucţie intestinală parţială)

1.2 **Vărsături mecanice neobstructive**: tusea seacă

2. Vărsăturile reflexe

Sunt produse de stimuli cu punct de plecare din: ***tractul gastro-intestinal, genito-urinar, labirint, provocate de medicamente şi toxice, alte cauze***.

2.1 **Vărsături reflexe cu punct de plecare din tractul gastro-intestinal**

2.1.1 ***înghiţirea de lichid amniotic*** (*vărsături* în primele 2-3 zile de viaţă)

2.1.2 ***mucusul faringian*** (*vărsături* ce apar la trezirea din somn)

2.1.3 ***edemul luetei***

2.1.4 ***stomatitele***

2.1.5 ***gastrita***

- pseudomembranoasă (obişnuit difterică)
- corozivă: după ingerare de sodă caustică, amoniac
- gastroenterita acută bacteriană sau virală (rotavirus)

2.1.6 ***alergia alimentară***: *vărsături, urticarie, strofulus, edem, Quinke*

2.1.7 ***ulcerul gastric*** şi/sau ***duodenal*** (la copilul mic: *anorexie, vărsături, dureri abdominale*)

2.1.8 ***enterocolita necrozantă*** – boala apare mai frecvent la prematuri la vârste foarte mici (*anorexie, vărsături bilioase, distensie abdominală, diaree cu sânge, icter, detresă respiratorie, stare septică, stare de şoc*)

2.1.8 ***perforaţia spontană a stomacului*** – poate apare în prima săptămână de viaţă (*vărsături bilioase, distensie abdominală, şoc*)

2.1.9 ***boala celiacă***: *vărsătura* poate reprezenta uneori prima manifestare a bolii.

2.1.10 ***apendicita***: la sugari şi copiii mici *vărsătura* poate fi singurul simptom precoce

2.1.11 ***peritonita acută***: *vărsătura fecaloidă* este determinată de ileus

2.1.12 ***boli hemoragice*** ce se manifestă cu *sângerări* ale tractului gastro-intestinal (purpura H. Schonlein)

2.1.13 ***sindromul arterei mezenterice superioare***: dilataţie duodenală cu stază intermitentă (*vărsături, dureri abdominale cu caracter colicativ, scădere în greutate*)

2.1.14 ***ocluzia vasculară mezenterică*** (*vărsături, dureri abdominale intermitente, diaree sau constipaţie, scaune cu sânge*)

2.1.15 ***infecţiile respiratorii***: *vărsătura* fiind determinată fie de efectul iritant al secreţiilor înghiţite sau de infecţia simultană a tractului gastro-intestinal

2.1.16 ***scarlatina***: *vărsătura* la debutul bolii este caracteristică

2.2 **Vărsături reflexe cu punct de plecare în tractul genito-urinar**

La sugar şi copilul mic vărsătura poate fi unicul simptom

2.2.1 ***pielonefrita*** (vărsătura proiectată la distanţă ± unde peristaltice

2.2.2 ***anomalii obstructive***

2.2.3 ***hidronefroza***

2.2.4 ***litiaza urinară***

2.2.5 ***glomerulonefrita acută*** (*vărsătura* apare în perioada prodromală)

2.3 **Vărsături reflexe determinate de stimuli plecaţi din labirint**

2.3.1 ***otita medie cu labirintită***

2.3.2 ***răul de mişcare*** (rău de automobil, rău de mare, rău de avion)

2.4 **Vărsături reflexe provocate de medicamente şi toxice**: salicilaţi, digitalice, aminofilină, intoxicaţia cu plumb

Vărsătura poate fi provocată prin *acţiune central nervoasă* sau prin *iritaţia mucoasei tractului gastro-intestinal*.

2.5 **Alte cauze de vărsături reflexe**

2.5 1 ***Acidoza*** (diabetică sau din alte cauze)
2.5.2 ***Insuficienţa renală*** (uremia)
2.5.3 ***Hepatita infecţioasă***
2.5.4 ***Sindromul Reye***
2.5.5 ***Tetania neonatală*** (*vărsături, convulsii, spasme musculare*)
2.5.6 ***Hipercalcemia***
2.5.7 ***Pancreatita***

3. Vărsăturile de cauză metabolică, ereditară, cu debut precoce

Vărsăturile sunt foarte *precoce* (la nou-născut), *boală metabolică ereditară* putând fi depistată prin teste screening şi confirmată prin date secundare de laborator şi apoi prin teste definitive.

3.1 ***Tulburările biosintezei steroizilor*** (sindromul Toni Debré-Fibiger = hiperplazia suprarenală congenitală virilizantă)

Teste de laborator: dozarea electroliţilor în sânge
analiza steroizilor în sânge şi urină

3.2 ***Tulburările ciclului ureei***

Teste de laborator: determinarea amoniemiei
dozarea aminoacizilor în sânge şi urină
dozarea acidului orotic în urină
determinarea enzimelor specifice

3.3 ***Hipervalinemia***

Teste de laborator: determinarea valinei
determinarea enzimei specifice

3.4 ***Fenilcetonuria***

Teste de laborator: testul Guthrie
dozarea aminoacizilor în sânge şi urină

3.5 ***Galactozemia***

Teste de laborator: determinarea calitativă a substanţelor reductoare neglucidice în urină
determinarea enzimei specifice în ficat

3.6 ***Fructozemia***

Teste de laborator: determinarea substanţelor reductoare neglucidice în urină
determinarea enzimei specifice

3.7 ***Acidemiile organice*** (propionică, izovalemică, metilmalonică, argininemia)

Teste de laborator: determinarea cetonuriei

3.8 ***Boala Wolman***

Teste de laborator: depistarea activităţii lipazei acide în ficat
depistarea radiologică a calcificărilor adrenale

4. Vărsăturile de cauză centrală

4.1. **Vărsăturile de cauză centrală cu afectare a sistemului nervos central**

4.1.1 ***Edemul cerebral***: se poate evidenţia la nou-născut în primele 2-3 zile de viaţă, fiind cauză de *vărsături* şi *convulsii*; edemul cerebral acut traumatic poate fi focal sau generalizat

4.1.2 ***Hemoragia intracraniană*** şi ***hematomul subdural*** pot prezenta: *vărsături, convulsii, iritabilitate*. În 5% din cazurile de hematom subdural vărsăturile neexplicate pot reprezenta singurul simptom

4.1.3 ***Hidrocefalia*** poate determina semne şi simptome de hipertensiune intracraniană prin obstrucţia acută a şunturilor l.c.r. manifestându-se prin: *vărsături, bombarea fontanelei, creşterea dimensiunilor capului, iritabilitate, stare letargică*

4.1.4 ***Meningita, meningencefalitele, colecţiile subdurale*** care complică meningita bacteriană
4.1.5 ***Abcesele intracraniene***
4.1.6 ***Tumorile cerebrale***
4.1.7 ***Epilepsia***: *vărsătura* poate reprezenta aura crizelor majore

4.1.8 ***Boala Leigh***: *vărsături recurente, stare letargică, disfuncţie a punţii cerebrale, disfagie, slăbiciunea muşchilor feţei, respiraţii neregulate, paralizii extraoculare, ataxie*

4.1.9 ***Intoxicaţia cu plumb***: encefalopatie + hipertensiune intracraniană (*vărsăturile frecvente, explozive putând fi manifestarea iniţială*)

4.1.10 ***Hipoglicemia idiopatică***

4.1.11 ***Migrena***: *vărsături, hemicranie, tulburări vizuale*

4.2. **Vărsături de cauză centrală fără afectare a sistemului nervos central**

4.2.1 ***Metaboliţi anormali*** prezenţi în diferite stări patologice (uremia, acidoza diabetică, ciroza hepatică, acidoza cronică de origine renală)

4.2.2 ***Infecţiile acute*** (septicemia) în special la nou-născut şi sugarii mici

VĂRSĂTURILE PSIHOGENE

VĂRSĂTURILE CICLICE ACETONEMICE

Tratamentul vărsăturilor

1. **Tratamentul etiologic**
2. **Tratamentul reparator**
3. **Tratamentul simptomatic**

1. Tratamentul etiologic

Se va trata cauza atunci când este cunoscută.

- ***Tratament chirurgical***: atrezii, stenoza hipertrofică de pilor, volvulus, invaginaţie
- ***Tratament antibiotic***: în stări infecţioase grave
- ***Tartament postural***: plicatura gastrică, refluxul gastro-esofagian
- ***Tratament alimentar***: în boli metabolice – excluderea alimentului contraindicat
- Galactozemia: excluderea laptelui şi derivatelor sale
- Fenilcetonuria: regim alimentar sărac în fenilalanină

2. Tratament reparator: aport oral sau parenteral de apă şi electroliţi pentru corectarea deshidratării, dezechilibrului acidobazic şi aport de glucoză (zahăr)

3. Tratament simptomatic

- îngroşarea alimentelor
- tratament postural: hernia hiatală, calazie, plicatura gastrică
- antispastice:
- Fenobarbital 1ctg/Kg/24 ore
- Clorpromazină 1-3 mg/Kg/24 ore
- Tinctura belladona 1-2 picături/an/24 ore
- Metoclopramida 0,5-1 mg/Kg/24 ore

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham M. Rudolph – Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Ed. McGraw-Hill, 2002.
2. Berman Stephen – Pediatric Decision Making, Ed. Mosby 1996.
3. Felea Doina – Medicină Generală / Medicina Familiei, Ed. Cermi, Iaşi, 2000.
4. Kliegman R. – Practical Strategies în Pediatric Diagnosis and Therapy, Ed, Elsevier Saunders, 2004.
5. Mătăsaru Silvia – Pediatrie - Ghid pentru Medicul de Familie, Ed. Stef, Iaşi 2007.
6. Popescu V – Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie, vol. 1, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1999.
7. Walter W. Tunnessen – Signs and Symptoms în Pediatrics, Ed. J.B. Lippincott, 1988.

VIII.7. HEMORAGIA DIGESTIVĂ

E. CÎRDEI, CARMEN OLTEAN

Se intelege prin hemoragie digestive prezenta sângerarii la orice nivel al tubului digestiv.

Distingem dupa locul de producere a sângerarii hemoragie digestiva superioara cu sediul deasupra valvulei ileo-cecale şi hemoragie digestiva inferioara cu sediul sub valva ileo-cecala. Hemoragia digestiva superioara se poate exteriorize pe cale bucala sub forma de hematemeza sau regurgitare sanguinolenta şi pe cale anala sub forma de melena. Hemoragia digestive inferioara se exteriorizeaza sub forma de sânge proaspat. Exista şi posibilitatea ca afecţiuni extradigestive sa produca sângerari digestive.

ETIOLOGIA HEMORAGIEI DIGESTIVE

I 1. HEMORAGII DIGESTIVE PRIN AFECŢIUNI ALE TUBULUI DIGESTIV

A. AFECŢIUNI ALE ESOFAGULUI

- varicele esofagiene (cauza cea mai frecventa de HDS) în HTP
  - prehepatica - stenoza sau tromboza de vena porta
    - cavernom de vena porta
  - hepatica - ciroza hepatica de etiologie diversa
    - fibroza hepatica congenitala
    - tumori hepatice
  - posthepatica - sdr. Budd-Chiari
    - sdr. venos ocluziv
    - pericardita constrictiva
- esofagita şi ulcerul peptic esofagian determinate de
  - refluxul gastro-esofagian
  - cauze infectioase
  - cauze fizice
  - cauze chimice
- sdr. Mallory-Weiss (3% din HDS)
- hernia hiatala
- duplicatia esofagiana
- diverticuli esofagieni
- tumori esofagiene
- corpi straini intraesofagieni

B. AFECŢIUNI GASTRO DUODENALE

- gastrita hemoragica - dificultati de adaptare în perioada perinatala
  - prematuritatea
  - boli ale SNC
  - septicemia , IRA
  - postmedicamentoasa (aspirina , corticoizi, anticoagulate)
- gastrita eroziva
  - aspirina
  - corticoizi
  - acizi şi baze tari
- ulcerul de stress
  - adaptare neonatala dificila
  - boli SNC
  - septicemia
- ulcerul gastric şi duodenal

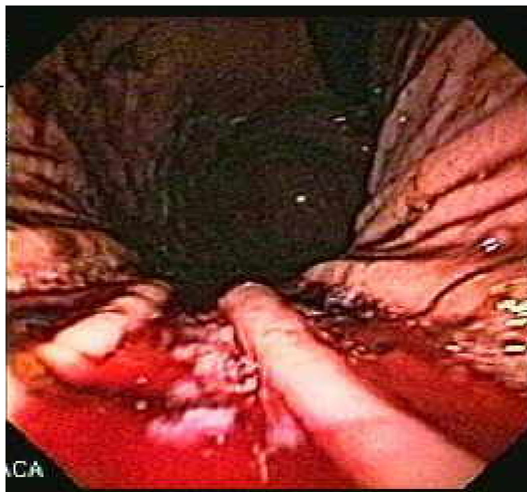


Fig. 1. Hemoragie digestiva superioara prin ulcer duodenal

- sdr. Zollinger- Ellison
- obstructiile pilorice - stenoza hipertrofica de pilor
  - diafgram pre sau pyloric
- duplicatiile gastrice
- stenoza sau atrezia duodenala
- tumorile gastrice sau duodenale benigne (polipii) şi maligne

C. AFECŢIUNI ALE INTESTINULUI SUBTIRE şi ALE COLONULUI

- diareele acute infectioase - bacteriene (Salmonella , Shigella)
  - virale (Echo , coxsackie)
  - parazitare (trichocefaloza, ankilostomiaza)
- diareele cronice (intoleranţa la proteinele laptelui de vaca sau soia)
- invaginatia intestinala (sub 2 ani)
- diverticolul Meckel
- angiomatoza hemoragica congenitala (b. Rendu- Osler Weber)
- duplicatii intestinale congenitale
- rectocolita ulcero-hemoragica
- boala Crohn
- tuberculoza intestinala
- polipii juvenili sau polipoza digestive familiala
- tumorile intestinului

D. CAUZELE RECTOSIGMOIDIENE SAU ANALE

- ulceratiile anala prin termometrizare sau corpi straini
- polipul rectal sau sigmoidian
- fisura anala
- angiomatoza marginala anala
- prolaps rectal
- hemoroizii
- constipatia

I.2. HEMORAGIILE DIGESTIVE PRIN AFECŢIUNI ALE GLANDELOR ANEXE

A. Afecţiuni hepatice - hepatita acuta fulminanta

- hipertensiunea portala
- hemobilia (hemangion hepatic, anevrismul arterei hepatice , traumatismele hepatice)

B. Afecţiuni pancreatice - pancreatita acuta sau cronica
- litiaza pancreatica

II HEMORAGII DIGESTIVE PRIN AFECŢIUNI EXTRADIGESTIVE

A. Tulburari ale hemostazei - boala hemoragica a NN
- purpura trombocitopenica congenitala
- alte trombopenii
- hemofilia
- boala Willebrand
- CID
- leukemia

B. Boli generale - boala Rendu- Osler-Weber
- pseudoxantomatoza elasticum (sdr. Gronbland Strandberg)
- colagenozele

PLANUL DE INVESTIGARE A UNEI HEMORAGII DIGESTIVE

A. IDENTIFICAREA HEMORAGIEI fata de falsele hemoragii
- hematemeze false - varsaturi alimentare recurente cu striuri sanguinolente
- varsaturi alimentare colorate medicamentos (fier, bismut)
- epistaxisul inghitit
- hemoptizia
- sângerarile buco-dentare
- sânge inghitit de sugar din glandele mamare
- melene false - scaune negre de cauza alimentara
  - scaunul de foame
  - scaune colorate medicamentos (bismut, fier, carbon)

B. STABILIREA SEDIULUI HEMORAGIEI
- hemoragie digestiva superioara (deasupra unghiului Treitz) - hematemeza/melena
- enteroragie (sediul între unghiul Treitz şi valvula ileo-cecala) – hematochezie
- hemoragie digestiva inferioara (sediul sub valva ileo-cecala) – hematochezie şi sânge roşu aprins în scaun

C. RAPIDITATEA HEMORAGIEI
- sângele din esofag, duoden sau stomac – minimum 8 ore pentru a fi eliminat sub forma de melena
- tranzit intestinal rapid – o parte din sânge nu mai este transformat – eliminat ca sânge roşu cafeniu

D. CANTITATEA DE SÂNGE PIERDUT
- in HDS e necesar mininum 60-80 de ml sânge pentru ca sa apara melena

E. GRAVITATEA HEMORAGIEI se apreciaza prin :
- urmarirea - puls
  - TA
  - diureza
  - presiune venoasă centrala (N = 10-15 cm3 apa)
  - indicele de soc (raport puls / TA maxima → N = 0,5)

1) Hemoragii digestive usoare (sângerare între 15-35 %)
- puls ~ 100 batai / minut
- TA maxima 90 mmHg
- diureza normala
- PVC –normala

- indice soc = 0,5-1

2) Hemoragii digestive medii (sângerare între 25-35%)
- puls 100-120 batai/ minut
- TA maxima 70-90 mmHg
- diureza scăzuta
- indice soc 1 -1,5
- PVC scăzuta
- tegumente palide, umede, reci

3) Hemoragii digestive severe (sângerare peste 35%)
- puls peste 120 batai/ minut\
- TA maxima sub 60 mmHg
- oligoanurie
- indice soc peste 1,5
- PVC scăzuta
- tegumente reci, umede
- extremitati palide, cianotice, marmorate
- timp de recolorare alungit
- agitatie

F. STABILIREA CAUZEI HEMORAGIEI DIGESTIVE

1) Anamneza amanuntita :
a) antecedentele familiale şi personale
b) circumstantele aparitiei hemoragiei
c) tulburari asociate

2) Investigaţii paraclinice
a) hemograma completa - hemoglobina
- hematocrit
- numaratoare de hematii şi leucocite
- numarul de trombocite
b) grup sanguin şi Rh
c) volum urinar şi examen de urina
d) ionograma sanguina
e) explorarea echilibrului acido-bazic ''ASTRUP''
f) explorarea gazelor sanguine: PaO2 şi PaCO2
g) uree , creatinina, acid uric
h) bilirubinemie
i) glicemie
j) coagulograma - timp de sângerare
- timp de coagulare
- fibrinogen
- timp de protrombina
- timp partial de tromboplastina
- produsi de degradare a fibrinogenului

3) Radiografie cardio-toracică şi examenul radiologic seriat gastro-intestinal
4) EKG
5) Presiune venoasă centrala şi TA
6) Tuseu rectal
7) Examenul baritat eso-gastro-intestinal
8) Irigografie

9) Endobronhoscopie digestiva , coloscopie, rectoscopie (investigaţii de electie
10) Cautarea de hemoragii oculte în scaun

G. ALTE INVESTIGAŢII

- aspiratia etajata a continutului gastro-intestinal
- testul fierului cu fluorescina
- splenoportografie
- utilizarea eritrocitelor marcate cu CT 51 şi cercetarea radioactivitatii scaunelor
- laparotomie exploratorie

VIII.8. REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

N. NISTOR, IRINA MIHAELA CIOMAGA

Refluxul gastro-esofagian (RGE) reprezintă trecerea intermitentă sau permanentă a conţinutului gastric în esofag, determinând un cortegiu de simptome: digestive, respiratorii şi/sau neuro-comportamentale, sau absenţa oricăror acuze. El reprezintă relativ frecvent un fenomen fiziologic la vârsta de sugar şi ulterior în perioadele postprandiale. RGE patologic este consecinţa numeroaselor procese patologice digestive sau extradigestive care perturbă motilitatea gastro-intestinală.

Patogenie

În condiţii normale, joncţiunea esogastrică funcţionează ca un dispozitiv antireflux, împiedicând refluarea conţinutului gastric în esofag. Componentele dispozitivului antireflux sunt numeroase (calibrul normal al hiatusului esofagian, deschiderea oblică a esofagului în stomac, valva Guberow care inchide cardia când creşte presiunea intragastrică, dispoziţia particulară a fibrelor oblice ale stomacului, inervaţia comună a cardiei şi esofagului abdominal) dar rolul esenţial în bariera antireflux îl are sfincterul esofagian inferior, care începe să aibă rol eficient antireflux abia din săptămâna 5-7 de viaţă.

La apariţia RGE patologic participă în proporţii variabile trei mecanisme:

1. Disfuncţia sfincterului esofagian inferior. Acest sfincter separă două zone cu presiune scăzută: cea intragastrică, cu aproximativ 5 mmHg peste presiunea atmosferică, respectiv cea intraesofagiană, cu aproximativ sub 5 mmHg sub presiunea atmosferică, diferenţa dintre ele fiind numită „presiune de barieră”. Mecanismul major de producere al RGE îl reprezintă relaxările tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior. Aceste relaxări tranzitorii apar spontan, nedeclanşate de deglutiţie, fiind mediate vagal prin fibre nonadrenergice-noncolinergice, neurotransmiţătorii fiind reprezentaţi de VIP (peptidul intestinal vasoactiv) şi oxidul nitric. Stimulul pentru producerea acestor relaxări tranzitorii poate proveni din faringe sau poate fi reprezentat de distensia gastrică. Pe parcursul unei relaxări tranzitorii, presiunea sfincterului esofagian inferior scade la nivelul celei intragastrice, sfincterul rămânând aton pe o durată de 5-35 secunde. Normal, în inspir şi concomitent cu creşterea presiunii intraabdominale, contracţiile sfincterului sunt amplificate şi de acţiunea stâlpilor diafragmatici. Acţiunea lor este insă inhibată în cazul apariţiei relaxărilor tranzitorii sfincteriene.

Creşterea frecvenţei relaxărilor tranzitorii se datorează stimulării acide a cardiei în poziţia de decubit dorsal, respectiv slăbirii mecanismelor de control neurologic ale sfincterului esofagian inferior în timpul somnului. De asemenea, la copii cu presiune intragastrică mare, creşte frecvenţa relaxărilor sfincteriene tranzitorii şi deci a episoadelor de RGE, în special dacă se asociază hernie hiatală.

2. Disfuncţia gastrică este un alt mecanism al producerii RGE prin:

- creşterea volumului gastric în caz de supraalimentaţie sau golire întârziată;
- distensie gastrică prin aerofagie sau supraalimentaţie prelungită;
- creşterea presiunii intraabdominale la valori ce depăşesc presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior, determinând relaxarea acestuia;
- evacuarea gastrică întârziată.

3. Disfuncţia esofagiană. În mod normal, clerance-ul esofagian care constă în capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat, scurtează contactul acestuia cu mucoasa esofagiană. Eficienţa clerance-ului esofagian este asigurată prin următoarele mecanisme:

- undele peristaltice: refluatul gastric ajuns în esofag în timpul relaxării sfincterului esofagian inferior este retrimis în stomac cu ajutorul acestor unde. Dacă motilitatea esofagiană (undele peristaltice) este perturbată poate apare RGE.
- forţa gravitaţională, în ortostatism contribuie la retrimiterea refluatului gastric înapoi în stomac; în absenţa gravitaţiei, în clinostatism sau în cursul somnului, este favorizată stagnarea

refluatului în esofag.

- secreţia salivară, prin conţinutul în bicarbonat salivar, tamponeză acidul refluat din stomac, eliminând efectul iritant al acestuia asupra mucoasei esofagiene. Dacă scade secreţia salivară, nu mai este tamponată aciditatea gastrică refluată şi se produce iritarea chimică a mucoasei esofagiene.
- secreţia glandelor esofagiene, cu rol protector asupra mucoasei esofagului.

Relaţia RGE cu infecţia cu Helicobacter pylori este în studiu. Studiile la adulţi au concluzionat că această infecţie ar scade frecvenţa RGE prin scăderea acidităţii gastrice. S-a sugerat ca pe de o parte infecţia cu Helicobacter pylori favorizează apariţia de boli gastrice severe (inclusiv esofag Barret şi adenocarcinom), iar pe de altă parte, exercită rol protector faţă de RGE.

Tablou clinic

Există diferenţe importante a tabloului clinic în funcţie de vârsta pacientului.Dacă la copii şi adolescenţi, dominanta tabloului clinic este esofagita de reflux, aceasta se manifestă mult mai frust la sugari, deşi prezenţa ei este demonstrată endoscopic şi histologic.

La sugar , predomină simptomele digestive:

- regurgitaţii , uneori asociate cu vărsături;
- falimentul creşterii, secundar regurgitaţiilor şi vărsăturilor;
- manifestari clinice asociate cu esofagita de reflux:
  - plâns
  - iritabilitate
  - tulburari de somn
  - dificultaţi de alimentaţie: aceşti sugari înghit vorace de câteva ori, apoi devin iritabili şi refuză biberonul
  - în situaţia unei esofagite erozive, pierderile de sânge pot fi oculte sau , mai rar, se manifesta prin hematemeză.

Tot la sugar BRGE se poate manifesta si/sau numai prin simptome extradigestive :

- accese acute sau cu caracter cronic/recurent de tuse intra/postprandială ;
- pneumonie de aspiraţie, cu caracter recurent(uneori evoluând spre abces pulmonar)
- stridor şi disfonie(expresie a „ laringitei de reflux”) care poate fi însoţită de apnee ;
- episoade bronho-obstructive care pot fi încadrate în sindromul de wheezing cronic/recurent.

In categoria manifestarilor extradigestive se citeaza şi simptome neurologice, cu extensia brusca şi mişcări de lateralitate ale extremitatii cefalice care apar frecvent posprandial.

În ultimul timp este descris sindromul „ evenimente aparent ameninţătoare de viată" (apparent life-treatening- events ALTE), definit ca o situaţie în care starea de sănătate a sugarului prezinta brusc o înrăutaţire, caracterizată prin:

- apnee;
- modificarea culorii tegumentelor (cianoză, paloare, marmorare);
- hipo/hipertonie musculară;
- tulburari ale ritmului respirator

Literatura de specialitate descrie un complex simptomatic care sugerează apneea survenita la sugar din cauza RGE:

- regurgitaţii în antecedente;
- stări critice manifestate prin instalarea bruscă a crizei de apnee cu cianoză sau paloare;
- hipertonie

Aceste manifestari apar postprandial, în condiţiile în care copilul a fost alimentat în decubit dorsal şi a prezentat o regurgitaţie.

Primele manifestari apar în primele luni de viata şi au un caracter recurenţial, cu risc pentru apariţia morţii subite a sugarului.

La copil şi adolescent, simptomele RGE sunt digestive şi extradigestive. La aceştia, simptomatologia digestiva este dominata de manifestarile clinice ale esofagitei de reflux, care se poate

manifesta tipic, ca la adult, prin durere retrosternala, perceputa ca o senzaţie de arsura (pirozis). Epigastralgiile sunt o alta forma de manifestare a esofagitei de reflux.

Durata şi intensitatea durerii se asociaza cu gradul de expunere a esofagului la lichidul gastric de reflux.

La copil, diferenţierea între originea cardiaca şi cea digestiva a acestei dureri, nu reprezintă o problemă la fel de importanta ca la adult.

Alte posibile manifestari ale esofagitei de reflux, deşi mai puţin importante ca la adult, sunt hematemeza şi o anemie inexplicabila.

Disfagia din esofagita de reflux, poate fi cauzata fie de o tulburare de motilitate, fie este consecinţa stenozei esofagiene, complicaţia esofagitei. În prima situaţie, disfagia pentru lichide este la fel de importanta (sau chiar mai amplă) ca şi cea pentru solide, iar în cea de a doua situaţie, disfagia pentru solide, se instaleaza mult mai precoce decât cea pentru lichide.

O situaţie particulara este esofagita care devine simptomatică doar în momentul apariţiei unor complicaţii, rare la copil:

- stricturi esofagiene
- esofag Barrett (zone de metaplazie intestinală deasupra joncţiunii esogastrice)

La această vârstă, BRGE se poate manifesta şi prin simptome respiratorii:

- crize bronho-obstructive cu caracter recurent
- şi /sau tuse cronică
- pneumonie de aspiraţie cu caracter recurent la copii cu boli neurologice

Explorări paraclinice

1. Metode de evidenţiere a RGE

a) pH-metria esofagiană distală pe 24 de ore este singura metodă standardizată în pediatrie

Indicaţii în pediatrie:

- prezenţa simptomelor extradigestive (simptome laringiene, pneumonii recurente, dureri precordiale);
- determinarea eficienţei terapiei în BRGE severă;
- precizarea rolului etiologic al RGE în producerea simptomelor anterior intervenţiei chirurgicale antireflux;
- evidenţierea cauzei hiperreactivităţii traheo-bronşice severe sau crize de apnee

În ultimii ani au fost modificate criteriile pH-metriei pentru formularea diagnosticului de RGE acid, în prezent recomandându-se drept criteriu de diagnostic un indice de reflux>12% la sugar şi >6 la copilul peste 1 an.

În ultimul timp se încearcă optimizarea metodei prin utilizarea capsulei pH-metrice esofagiene.

b) Impedanţa electrică intraluminală este o nouă metodă de evidenţiere a RGE, dar rămân de stabilit valorile normale pentru vârsta pediatrică.

c)Scintigrafia esofagiană este o metodă de diagnostic semicantitativă a RGE care utilizează ca radiotrasor ^{99}Tc-sulf coloidal

d) Ecografia poate oferi date morfologice şi funcţionale asupra joncţiunii esogastrice, fiind o metodă neinvazivă şi uşor de efectuat.

2. Metode de evidenţiere a consecinţelor RGE:

- Endoscopia digestivă superioară este cea mai bună metodă de evidenţiere a esofagitei de reflux şi a complicaţiilor ei: ulceraţii, stricturi şi esofag Barrett. În plus, evaluând tot tractul digestiv superior poate exclude cauze digestive de RGE secundar. De asemeni poate evidenţia o eventuală hernie hiatală drept cauză a RGE, precum şi infecţia cronică cu Helicobacter pylori, factor controversat în geneza şi perpetuarea/agravarea RGE.

Esofagita de reflux se recunoaşte prin unele aspecte macroscopice sugestive: eritem al mucoasei esofagiene distale şi eroziuni, în gastroenterologia pediatrică existând şi o clasificare endoscopică a esofagitei de reflux în funcţie de aceste leziuni.

Tratament

1. Tratament igieno-dietetic

a) Tratamentul igieno-dietetic la vârsta de sugar şi copil mic:

- creşterea numărului de mese/zi şi scăderea cantităţii de alimente administrate/masă;
- creşterea consitenţei meselor de lapte;
- utilizarea de preparate de lapte speciale (ex.Humana AR*)
- terapie posturală:
  - poziţia de decubit ventral este eficientă în combaterea RGE dar există risc de moarte subită;
  - unii recomandă poziţia anti-Trendelemburg, cu corpul într-un plan inclinat, în unghi de 30° (la sugarul mic care nu işi susţine sau işi susţine cu greutate capul) şi poziţie ridicată (pentru sugarul mai mare).

b) Tratamentul igieno-dietetic la copilul mare şi adolescent constă în măsuri similare celor de la adult:

- evitarea dietei cu risc pentru producerea simptomelor:
  - cafea (cu cofeină);
  - ceai concentrat;
  - băuturi carbogazoase;
  - preparate cu cacao(ciocolată);
  - mentă;
  - condimente în exces;
  - tomate.
- evitarea meselor copioase, în special înainte de culcare;
- evitarea consumului de alcool şi al fumatului (inclusiv pasiv);
- evitarea de îmbrăcăminte prea strânsă pe abdomen, care prin efectul de presă abdominală favorizează RGE;
- efectuarea fizioterapiei toracice (la pacienţii cu manifestări respiratorii) înainte de administrarea meselor;
- terapie posturală constând în evitarea clinostatismului în stare de veghe şi poziţia de decubit dorsal sau lateral stâng în cursul somnului.

2. Tratament medicamentos

a) Tratamentul pentru combaterea tulburărilor de motilitate (terapia prokinetică) vizează:

- corectarea presiunii sfincterului esofagian inferior;
- accelerarea evacuării gastrice;
- ameliorarea clearance-ului esofagian.

În prezent la noi se mai utilizează ca medicaţie prokinetică doar metoclopramidul, domperidonul şi eritromicina (tabel I). Cisapridul care a fost mult timp prokineticul de elecţie în RGE, a fost retras de pe piaţă, datorită efectelor secundare cardiace.

Tabel I. Dozele uzuale pentru terapia prokinetică la copii

Medicamentul	Doza
Metoclopramid (Reglan[R])	• sugari/copii: iniţial 0,1-0,5 mg/kg/zi în 3-4 prize, cu 15-30 min. înainte de mese. Se poate creşte doza până la maxim 0,8 mg/kg/zi • adolescenţi:10-15 mg/doză, cu 30 min. înainte de mese şi înainte de culcare.
Domperidon (Motilium[R])	• sugari/copii:0,8-1 mg/kg/zi în 3-4 prize, cu 15-30 min. înainte de masă • adolescenţi: 10-20 mg/doză, cu 30 min. înainte de mese şi de culcare
Eritromicina	• sugari/copii:5-10 mg/kg/zi în 3-4 prize, cu 30 min. înainte de mese • adolescenţi: 125-250 mg/doză, cu 30 min. înainte de mese

* Humana AR (formulă de lapte antiregurgitare) care reduce refluxul gastro-esofagian şi regurgitaţiile.

b) Tratamentul pentru reducerea acidităţii gastrice utilizează:
- antagonişti ai receptorilor H_2;
- inhibitori de pompă protonică.

Dozele sunt prezentate în tabelul II.

Antagoniştii receptorilor H_2 inhibă aceşti receptori de la nivelul celulei parietale inhibând secreţia acidă bazală, stimulată şi nocturnă. Ei pot avea însă unele efecte secundare care nu sunt de neglijat. Cele mai importante sunt: rash, bradicardie, vărsături, hipotensiune, ginecomastie (terapie cu cimetidină), cefalee, vertij, greţuri (cimetidină, ranitidină, nizatidină, famotidină), constipaţie, diaree (nizatidină, ranitidină, famotidină), anemie (nizatidină), neutropenie (cimetidină), trombocitopenie (cimetidină, ranitidină), agranulocitoză (cimetidină), creşterea transaminazelor (ranitidină).

Un efect important al cimetidinei este inhibarea directă a citocromului hepatic P_{450}, reducând metabolismul hepatic al teofilinei, diazepamului şi fenitoinului.

Enzima care controlează etapa finală a secreţiei gastrice acide este ATP-aza H^+K^+ dependentă (pompa de protoni), localizată în apropierea canaliculelor secretorii de la marginea apicală a celulei parietale gastrice. Prin utilizarea inhibitorilor pompei de protoni se realizează scăderea secreţiei gastrice acide. Ei sunt mai eficienţi decât antagoniştii receptorilor H_2. Cel mai utilizat inhibitor de pompă de protoni în pediatrie este omeprazolul. Ei trebuie administraţi cu 30 de minute înainte de mese, pentru a atinge o concentraţie plasmatică optimă în momentul stimulului alimentar. Administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor H_2, reduce eficienţa inhibitorilor pompei de protoni.

Tabel II. Dozele uzuale la antagoniştii receptorilor H_2 şi IPP utilizate în BRGE la copil **

Antagonişti ai receptorilor H_2	Doza	Inhibotori ai pompei de protoni	Doza
Cimetidina p.o,i.v. (Tagamet[R])	• nou născuţi:5-10mg/kg/zi, în 2-3 prize; • sugari:10-20mg/kg/zi, în 2-4 prize; • copii: 20-40 mg/kg/zi, în 4 prize; • adolescenţi:800-1200 mg/zi, în 2-3 prize, sau 800mg seara	Omeprazol (Omeran[R], Losec[R])	• sugari: 0,5 mg/kg/zi, în priză unică; • copii: 0,5-3,5mg/kg/zi, în 1-2 prize; •adolescenţi:20-40mg/kg/zi, în 1-2 prize.
Nizatidina (Axid[R])	• copii:10mg/kg/zi, în 2 prize; • adolescenţi:300mg/zi în 2 prize	Pantoprazol (Controloc[R])	•adolescenţi: 20-40mg/zi, în 1-2 prize.
Ranitidină (Zantac[R], Ulcoran[R])	• copii:5-10 mg/kg/zi în 2-3 prize p.o. şi 1-2mg/kg/zi în 3-4 prize i.v. • adolescenţi:300mg/zi în 2 prize p.o. şi 50mg/doză ,în 3-4 doze/zi i.v.	Rabeprazol (Pariet[R])	•adolescenţi:20-40 mg/zi, în 1-2 prize
Famotidină (Famogast[R])	• copii:1mg/kg/zi, în 2 prize; • adolescenţi:20mg/zi în 2 prize	Esomeprazol (Nexium[R])	•copii 1-11ani:10 mg/zi***, priză unică; •adolescenţi:20-40mg/zi, în 1-2 prize.

3. Tratamentul chirurgical

Este indicat la copiii la care simptomatologia persistă sau se agravează în condiţiile unui tratament medical corespunzător tinp de 8-12 săptămâni, sau dacă simptomatologia reapare într-un interval de 4 săptămâni de la sistarea tratamentului. În prezent intrevenţia poate fi efectuată laparoscopic.

* * La copiii între1-11 ani, se administrează suspensie orală, obţinută prin dispersarea conţinutului unui plic de granule gastrorezistente de Nexium de 10mg (20mg) într-un pahar care conţine 15ml (30ml) apă necarbogazoasă.

*** * Durata tratamentului medicamentos este 8-12 săptămâni

VIII.9. ABDOMENUL CRONIC DUREROS (durerile abdominale recurente sau recidivante)

DOINA FELEA

Definiţie

„Sindrom caracterizat prin episoade dureroase abdominale paroxistice, cu durată şi intensitate variabile, care modifică activitatea normală a copilului şi se succed cu o frecvenţă de cel puţin un episod pe lună, desfăşurându-se pe o perioadă de minimum 3 luni" (Valeriu Popescu).

După alţi autori ar fi necesar pentru diagnostic o perioadă de minimum 6 luni succesive.

Prevalenţa

Prevalenţa variază între 10% şi 15% din cauzele de consult pediatric.

Durerile abdominale recurente ale copilului se caracterizează prin perioade de exacerbare sau remisiune şi în mod frecvent „dispar tot atât de misterios precum apar" (Schecheter 1984).

Fiziopatologie

Durerea este semnalul unui excitant nefiziologic, dăunător pentru organism.

Organele interne sunt echipate cu interreceptori specializaţi: algo, termo, baro, chemoreceptori.

De aici excitaţiile sunt transmise prin fibrele aferente simpatice. În mod fiziologic ele nu sunt percepute conştient ci numai atunci când intensitatea lor devine supraliminară.

Durerea este percepută în girusul postcentral al cortexului.

Frecvenţa crescută a durerilor abdominale recurente la copil în foarte multe afecţiuni digestive şi extradigestive se explică prin existenţa unor particularităţi ale sistemului nervos central la vârsta copilăriei.

Pe de o parte există o hiperexcitabilitate neurovegetativă predominent vagală cu reacţii frecvente în sfera tractului digestiv, pe de altă parte modul de reacţie global emoţional, psihomotor ce apare la copii s-ar explica prin existenţa unei reduceri a inhibiţiei corticale conştiente la o excitaţie vagală.

Aceste particularităţi de reacţie neurovegetativă la copil ar explica lipsa corespondenţei pozitive între gradul de „agresivitate" a stimulului şi intensitatea răspunsului.

Mecanismele implicate în producerea durerii abdominale

1. Modificarea circulaţiei sanguine (tromboze, volvulus, invaginaţie, hernie strangulată) prin diminuarea debitului sanguin producând: ischemie, hipoxie, acumulare secundară de metaboliţi acizi.

2. Tracţiunea pe rădăcina mezenterului.

3. Contracţia intensă sau prelungită (boala ulceroasă, colica renală, biliară, foamea).

4. Distensia pereţilor organelor cavitare: stomac, intestin, vezica biliară, bazinet – produce durere asociată cu greţuri, vărsături, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie, palpitaţii.

5. Leziuni inflamatorii ale unor ţesuturi, organe, peritoneu.

6. Distensia capsulei unor organe (hepatomegalia constituită brusc).

Diagnosticul durerii abdominale

Anamneza

La copilul mic anamneza se ia de obicei de la părinţi; ei pot avea uneori tendinţă la exagerarea unor simptoame.

Copilul mare trebuie să-şi expună singur simptomele fără a se sugera unele răspunsuri.

Se va preciza:

- ***vârsta*** la care a debutat durerea şi ***numărul*** episoadelor dureroase. Pot fi mai multe într-o zi, unu pe săptămână sau unu pe lună

- ***localizarea*** durerii – cu cât copilul este mai mic, cu atât durerile sunt mai difuze. Cel mai frecvent, sunt ***localizate periombilical*** sau ***epigastru***

- ***iradierea***

- ***evoluţia durerii***, de scurtă durată, persistentă (de la câteva minute la o oră) sau persistentă cu paroxisme (caracter ondulant, colicativ)

- ***caracterul durerii***, care poate fi de arsură, provocată de iritaţia mucoasei esofagiene, prin reflux esofagian sau a celei gastrice şi duodenale, prin hiperaciditate (pirozis); cu caracter de tensiune, prin creşterea conţinutului gazos sau prin golirea defectuoasă a organelor cavitare, deci dureri de distensie, cum se observă în aerogastrie, aeroenterie, aerocolie; cu caracter de colici, exteriorizate prin paroxisme, expresie a spasmului musculaturii netede; cu caracter penetrant, atunci când apare o participare a seroasei peritoneale (ulcer perforat, pancreatită acută cu necroză în situ)

- se vor lămuri apoi ***împrejurările*** care preced apariţia durerilor: după alimentaţie? la cât timp? numai după unele alimente? pe nemâncate? durerea este exagerată sau calmată de ingestia unor alimente?

Durerile independente de mese şi fără periodicitate, care nu respectă intervale libere şi apar în mod constant, sunt expresia unor procese extraviscerale ca în periviscerite, peritonita bacilară, anexite.

Durerile legate de mese, dar fără periodicitate, sunt cele din gastrite şi dispepsii cu componentă fermentativă.

Durerile legate de mese, de alimentaţie, periodice, cu intervale libere mari, sunt caracteristice pentru ulcer, boli ale căilor biliare (durere precoce în ulcer gastric, durere tardivă în cel duodenal cu perioadă dureroasă de 3-6 săptămâni şi interval liber de luni şi chiar ani; în cele biliare, durerile ţin 1-3 zile).

Vom preciza semnele asociate durerii:

- ***digestive***: greaţă, vărsături, anorexie, senzaţie de amăreală în gură, senzaţie de flatulenţă, tulburări de tranzit (constipaţie, diaree)

- ***urinare***: diureza, micţiunile (frecvenţa, abundenţa, facile sau dureroase), aspectul macroscopic al urinii

- ***generale***: temperatura, cefaleea, paloarea, tendinţa la lipotimie şi colaps, fenomene migrenoase

- ne vom interesa de ***mediul familial*** al copilului, neînţelegeri cu părinţii, constrângeri de ordin alimentar, fraţi, surori preferaţi de părinţi

- vom lua date şi despre ***colectivitatea frecventată***: apariţia durerilor dependente de frecventarea şcolii, neînţelegeri cu educatorii şi profesorii

Sunt interesante şi **antecedentele heredocolaterale**: boli similare ale părinţilor în copilărie, prezenţa de migrene, ulcer peptic la ascendenţi.

Examenul obiectiv (fizic)

- trebuie să fie complet, cuprinzând examinarea sistematică a tuturor organelor, aparatelor, sistemelor accentuându-se pe examenul regiunii abdominale

- termometrizarea

- evaluarea stării generale a bolnavului

Inspecţia:

- tegumentelor şi a mucoaselor (erupţii ce orientează către o boală contagioasă, erupţii alergice, hemoragice)
- dimensiunile abdomenului (normal, escavat, destins)
- circulaţia venoasă abdominală
- participarea peretelui abdominal la mişcările respiratorii (reacţia peritoneală)
- undele peristaltice
- cicatricile operatorii
- punctele herniare

• testiculii

Palparea

- se începe din regiunea indemnă apropiindu-ne treptat de zona dureroasă
- palparea se face lent, prelungit, cu mâini calde, urmărind reacţia copilului

Se va aprecia:

- ***sediul durerii***
- ***sensibilitatea*** peretelui abdominal
- ***supleţea***, contractura peretelui
- ***dimensiunea*** organelor parenchimatoase: ficat, splină, rinichi ce trebuie diferenţiate de: false tumori (glob vezical) hematoame, ghem de ascarizi

Percuţia abdomenului:

- permite diferenţierea dintre o ascită sau tumoră (matitate) şi conţinut gazos (timpanism)
- permite diferenţierea dintre o hepatosplenomegalie şi o ptoză a ficatului şi a splinei

Ascultaţia:

- absenţa completă a zgomotelor intestinale în peritonita avansată şi ileus paralitic
- accentuarea zgomotelor + intensificarea durerii în ocluzia intestinală
- zgomote sub formă de frecături datorate aderenţelor şi proceselor periviscerale

Tuşeul rectal

- modificări de formă şi diametru ale cavităţii rectale şi prezenţa unor formaţiuni anormale ale peretelui
- dacă pe mănuşă sunt mucozităţi, sânge, puroi

Examenul genital la fetiţe: pentru o suferinţă utero-anexială sau hematocolpos

Examene paraclinice

Vor fi alese acele examene paraclinice care ar putea fi necesare pentru clarificarea unui diagnostic doar orientativ în urma examenului clinic.

Se va începe cu examenele paraclinice de rutină completate de la caz la caz cu alte investigaţii mai complexe: **•hemoleucograma •VSH •timol, TGP •uree, acid uric, creatinină •glicemie •lipide •colesterol •calcemie •examen urină •examen coproparazitologic •tubaj duodenal •hemoragii oculte în scaun •radioscopie gastro-duodenală •fibroscopie •irigoscopie •urografie i.v. •Rx. Toracică •ECHO •EEG •CT •RMN**

Clasificarea durerilor abdominale recidivante

Din anul 1958 s-a folosit pentru DAR în literatura pediatrică clasificarea bivariantă elaborată de Apley conform căreia durerile abdominale recurente de cauză organică reprezintă 5 – 10%, restul 90 – 95% fiind de etiologie psihogenă.

Din 1983 modelul trivariant al clasificării elaborat de Borr şi Feurstein – domină literatura de specialitate. Conform acestei clasificări durerile abdominale recurente organice reprezintă 40 – 50%, durerile abdominale recurente disfuncţionale reprezintă 32 – 49%, iar durerile abdominale recurente psihogene reprezintă 11 – 18%.

Un al III-lea model conceptual a fost propus de Levine şi Rappaport în 1984, acest model subliniind originea multifactorială şi modularea severităţii durerilor abdominale recidivante la copil.

Sunt implicaţi: predispoziţia somatică, stilul de viaţă, temperamentul, evenimentele stresante din viaţa copilului.

Durerile abdominale recidivante organice

Durerile abdominale recidivante organice reprezintă 40-50% din totalul durerilor abdominale recidivante (faţă de 5-10% în urmă cu câteva decenii).

Etiologia este foarte variată (peste 100 de cauze) cuprinzând afecţiuni digestive şi extradigestive.

Caracteristicile ce definesc caracterul organic al durerilor abdominale sunt reprezentate de:

● localizarea durerii (variabilă în funcţie de organul afectat dar constantă în cursul episoadelor

dureroase);

● iradiere (particulară, în funcţie de etiologie);

● intensitate (variabilă de la surdă, profundă până la aspect colicativ);

● durată (de la câteva minute până la ore);

● orarul episoadelor dureroase (diurn şi nocturn putând afecta somnul şi activitatea copilului; pot fi în legătură cu alimentaţia, defecaţia, micţiunile, etc.);

● poate afecta starea generală, starea de nutriţie şi activitatea copilului;

● semne şi simptome asociate:

- digestive (anorexie, greaţă, vărsături, tulburări de tranzit intestinal, hemoragii digestive)
- extradigestive în funcţie de organul afectat (febră, manifestări articulare, adenopatii, manifestări urinare, ginecologice, manifestări pulmonare, cardiovasculare, neurologice)

Originea durerilor abdominale recidivante organice poate fi la nivelul oricărei formaţiuni anatomice abdominale (viscere, peritoneu, vase, nervi, ganglioni) dar şi la nivelul altor formaţiuni extradigestive (renale, pelvine, cardiovasculare, pulmonare, boli neurologice, hematologice, metabolice).

După localizare şi unele caracteristici clinice se descriu mai multe tipuri de dureri abdominale organice în raport cu originea lor:

1. **Durerea esofagiană** (refluxul gastroesofagian, esofagita peptică, hernia hiatală)

Se caracterizează prin: localizare epigastrică, iradiere retrosternală sau dorsală, caracter de arsură, intensitate medie, durată scurtă, asociază regurgitaţii acide sau alimentare, pirozis.

2. **Durerea gastroduodenală** (boala peptică ulceroasă, gastroduodenitele cronice)

Se caracterizează prin: localizare epigastrică sau hipocondru drept, caracter de crampă sau foame dureroasă, periodicitatea durerii, durată variabilă (minute sau ore), ameliorată de alimente sau antiacide.

3. **Durerea intestinală** (constipaţia, parazitozele intestinale, boala celiacă, apendicita cronică, bolile inflamatorii intestinale)

Se caracterizează prin: localizată în abdomenul mijlociu sau pe cadrul colic, unghiul stâng sau drept al colonului, iradiere spre sacrum sau organele genitale externe, intensitate variabilă, caracter surd sau paroxistic, colicativ. Poate asocia: tulburări de tranzit intestinal, hemoragie digestivă inferioară, modificări articulare.

4. **Durerea hepato-biliară** (litiaza biliară, colecistita cronică, hepatitele cronice)

Se caracterizează prin: localizare în epigastru sau hipocondrul drept, iradiere în umărul drept, fosa iliacă dreaptă, caracter colicativ, debut după alimentaţie, fără periodicitate, durată variabilă (ore, etc.). Se poate asocia cu: febră, frison, greţuri, vărsături, etc.

5. **Durerea pancreatică** (pancreatita cronică, chist şi pseudochist pancreatic, etc.)

Se caracterizează prin: localizare în epigastru sau hipocondrul drept, iradiere spre umărul stâng, intensitate variabilă, caracter surd, transfixiant, durată de câteva zile, declanşată de prânzuri bogate (grăsimi, alcool). Se asociază cu: greaţă, vărsături, distensie abdominală, icter, steatoree

6. **Durerea de origine renală** (litiază, ITU, etc.)

Se caracterizează prin: sediu lombar, hipocondrul drept sau stâng, flancuri; iradiere spre organele genitale; caracter surd, colicativ; evoluţie în pusee. Se asociază cu: febră, hematurie, disurie

7. **Durerea de origine pelvină** (ciclu menstrual, leziuni inflamatorii ale organelor genitale, cistită, rectocolita ulcero-hemoragică, torsiunea de testicul, etc.)

Se caracterizează prin: localizare în hipogastru sau fosele iliace, nu are iradiere particulară, caracter surd sau paroxistic, intensitate variabilă.

I. Dureri abdominale recurente de cauză organică se clasifică astfel:

1. Dureri abdominale recurente determinate de afecţiuni ale organelor intraabdominale (cauze organice inflamatorii şi neinflamatorii)

1.1 Afecţiuni ale stomacului

a) Aerogastria

b) Dieta neadecvată (folosirea unor alimente greu digerabile)

c) Boală peptică (ulcerul peptic, mai frecvent duodenal decât gastric)

- cauză rară de durere abdominală la copil
- localizarea durerii: periombilical, epigastric sau rău localizată
- uneori aspect persistent al durerii
- durata durerii: câteva minute până la ore
- durerea mai frecventă noaptea decât ziua
- durerea apare înainte de mese sau nu are legătură cu mesele
- ingestia de lapte calmează momentan durerea care devine apoi mai intensă
- la prematuri şi sugarii mici vărsătura poate fi unicul semn
- ulcerul poate apare la copii după: arsuri, traumatisme craniene, tumori intracraniene, infecţii ale SNC, terapia cu corticosteroizi sau aspirină
- se poate manifesta cu hematemeză sau melenă
- în unele cazuri diagnosticul este stabilit abia după apariţia unor complicaţii severe: hematemeză, perforaţie, stenoză
- radioscopia şi examenul endoscopic sunt utile pentru diagnostic

d) Sindromul Zollinger-Ellison (tumoră cu celule pancreatice non-βeta, hipertrofie a mucoasei gastrice, hipersecreţie gastrică cu aciditate crescută, ulceraţie peptică)

- apare la copii > 7 ani
- ca simptome: dureri abdominale, vărsături (uneori hematemeză) şi melenă
- ulcerele sunt de obicei duodenale dar pot fi şi ileale sau gastrice

1.2 Afecţiuni ale intestinului

a) Duodenita

b) Apendicita subacută sau cronică

- durerea poate apare la 4-5 ore după masă
- durerea este localizată în fosa iliacă dreaptă dar poate fi şi periombilicală, în hipocondru drept, epigastru sau chiar lomba dreaptă
- se însoţeşte de greaţă, semne de colită rebelă la o dietă corectă

c) Boala Crohn (ileită terminală) (poate simula apendicita acută)

- episoade recurente de durere abdominală cu aspect de crampe
- anorexie
- vărsături
- diaree
- febră
- scădere în greutate

d) Rectocolita ulcero-hemoragică

- crampe, disconfort abdominal
- diaree
- rectoragii frecvente
- irigoscopia şi rectoscopia: investigaţii necesare pentru diagnostic

e) TBC intestinal

f) Ileita inflamatorie nespecifică

g) Ileita infecţioasă (Yersinia enterocolytica)

h) Aerocolia

i) Afecţiunile diverticulului Meckel:

- diverticulita acută: evoluează cu simptomatologia apendicitei acute
- ulcerul diverticular evoluează cu hemoragie intestinală (acută sau prelungită)

j) Enterocolita şi colita (salmonelozică, dizenterică)

- dureri abdominale

- scaune cu mucus

k) Constipaţia: produce vagi dureri abdominale cronice sau numai un disconfort abdominal

l) Megacolonul congenital aganglionar (boala Hirschprung)

- constipaţie cronică
- mărire de volum a abdomenului
- peristaltism vizibil

m) Malrotaţii, volvulus, mezenter comun

- crampe abdominale

n) Polipoză intestinală

- durere abdominală intermitentă
- disconfort abdominal

o) Duplicaţiile tractului intestinal

- dureri abdominale intermitente, cu caracter colicativ
- vărsături

p) Invaginaţia intestinală

- dureri abdominale cu debut brusc, de scurtă durată, liniştirea durerilor şi reapariţia după 5-15 min. de acalmie
- vărsături
- sânge în scaun

q) Edemul peretelui intestinal:

- poate apare în cadrul edemului angioneurotic ereditar
- dureri abdominale recurente

r) Fibroza chistică

- dureri abdominale determinate de steatoree sau de procese de fermentaţie excesivă a conţinutului intestinal

s) Alergia faţă de un aliment

- dureri abdominale cu caracter colicativ
- greaţă
- vărsături

t) Intoleranţa la lactoză la adolescent:

- dureri abdominale, crampe
- meteorism
- ***scaune diareice*** ce apar după ingestia de lapte

1.3 Parazitozele intestinale

- Giardia sau lamblia intestinalis produce frecvent durere abdonminală
- Ascarizii pot produce: ocluzii, volvulus, invaginaţie

1.4 Afecţiunile peritoneale

A) Peritonita primitivă streptococică sau pneumococică: durere abdominală generalizată

b) Peritonita tuberculoasă

La copii mici TBC peritoneal se poate manifesta cu meteorism abdominal, fără lichid.

- durerile abdominale pot fi declanşate de factorul mecanic de subocluzie prin bride, cu stenoză intestinală consecutivă

C) Bride şi aderenţe postinflamatorii (peritonită) sau ***postoperatorii***

D) Cauze de natură chirurgicală - de natură malformaţivă sau tumorală: mezenter comun, cec mobil, chişti mezenterici, limfosarcoame

e) Limfadenita mezenterică

- poate crea confuzii cu apendicita
- poate apare primitiv sau
- poate apare secundar unei boli infecţioase (rujeolă, scarlatină, rubeolă, mononucleoză),

secundar a unei afecţiuni intercurente (rinofaringita, amigdalita) sau TBC (adenita TBC)
- durerile sunt difuze, la palpare nu se poate preciza un punct dureros
- balonare abdominală
- paloarea feţei

1.5 Afecţiuni hepato-biliare

A) Hepatita epidemică:
- dureri în hipocondru drept sau disconfort abdominal

B) Hepatită cronică
- dureri abdominale prin mărirea de volum a ficatului sau/şi prin diskinezii biliare consecutive

C) Angiocolita şi colecistita: rare la copil uneori sunt provocate de giardioză
- febră
- hepatomegalie dureroasă
- subicter conjunctival
- durere în hipocondru drept iradiată în umăr

D) Tumorile hepatice:
- benigne: chist hidatic
- maligne

E) Chistul de coledoc, dilataţia chistică a vezicii biliare
- durere în hipocondru drept
- masă palpabilă în hipocondru drept
- icter

f) Litiaza biliară poate fi consecinţa: anemiei hemolitice cronice, fibrozei chistice, bolii Wilson
- durere abdominală în hipocondru drept
- greaţă
- icter

g) Congestia pasivă a ficatului în decompensările cardiace

1.6 Afecţiuni pancreatice

A) Pancreatitele subacute şi cronice
- durere în bară cu iradiere în umărul stâng
- steatoree

B) Pseudochistul pancreatic: trebuie suspectat când există un traumatism abdominal în antecedente

C) Tumori pancreatice

1.7 Afecţiunile splinei

A) Splenomegalia (din ***sindromul de hipertensiune portală*** sau splenomegalia din ***bolile de sânge***)
- disconfort abdominal, durere în hipocondru stâng, hematemeză

B) Ruptura traumatică a splinei
- durere în hipocondru stâng
- spasm muscular

1.8 Afecţiuni reno-urinare

A) Obstrucţia tractului urinar (cu sau fără infecţie urinară): malformaţivă, litiazică, chiaguri de sânge în ureter (purpura H.Schönlein, hemofilia)
- durere abdominală recurentă sau cronică localizată în abdomenul inferior, în spate, sau în flancuri
- febră
- greaţă
- vărsături

B) Glomerulonefrita acută
- durere abdominală la debut

c) Tumori renale

d) TBC renal

1.9 Afecţiuni ale organelor genitale

a) Torsiunea, chistul, tumora ovariană

- durere în fosa iliacă dreaptă

b) Ruptura unui folicul în perioada ovulaţiei

- disconfort pelvin
- crampe abdominale

c) Dismenoreea

- durere în abdomenul inferior, regiunea sacrată
- cefalee
- vărsături

d) Hematocolposul:

- dureri abdominale intermitente sau constante

E) Metro-anexitele din cadrul vulvo-vaginitelor gonococice

f) Ovaritele din cadrul infecţiei urliene

1.10 Alte cauze intraabdominale de durere abdominală

A) Tumorile abdominale şi retroperitoneale

B) Sindromul arterei mezenterice superioare (este produs de obstrucţia duodenală apărută deasupra ligamentului Treitz): dureri, crampe abdominale, greaţă, vărsături, oprirea creşterii ponderale

c) Tromboza venei mezenterice

2. Dureri abdominale recurente determinate de afecţiuni ale peretelui abdominal

- hernia liniei albe
- hernia hiatală
- hernia inghinală
- hematoame

3. Dureri abdominale recurente determinate de afecţiuni extra-abdominale

3.1. Afecţiuni ale aparatului respirator

A) Pneumonia: mai ales dacă este localizată în lobul inferior drept

B) Pleurezia diafragmatică: poate determina apărare musculară sugerând apendicită acută

C) Amigdalita acută: durere datorită afectării limfaticelor mezenterice

3.2. Afecţiuni cardio-vasculare

a) RAA: durerea abdominală poate fi simptomul iniţial

b) Pericardita: poate produce dureri epigastrice

c) Fibroelastoza endocardică: la sugar poate determina dureri sub formă de colici intermitente

d) Insuficienţa cardiacă congestivă: dureri în hipocondrul drept sau epigastru datorită distensiei capsulei Glisson

3.3. Cauze central nervoase şi medulo-spinale

a) Epilepsia abdominală

- durerea abdominală poate fi episodică sau paroxistică putând fi produsă de descărcările cerebrale anormale
- localizarea durerii: epigastrică sau periombilicală
- durata: câteva minute urmată de somn postcritic
- se însoţeşte de dezorientare, confuzie
- se poate asocia cu: greţuri, vărsături, cefalee, febră
- se produc modificări pe EEG

b) Tumorile cerebrale: se pot însoţi ocazional de dureri abdominale

c) Migrena abdominală

- dureri epigastrice, periombilicale, fosa iliacă

- dureri continui sau paroxistice
- vărsături
- antecedente familiale şi personale de migrenă cu hemicranie, greaţă ± fotofobie

d) Isteria: la fete de 12-14 ani, răsfăţate ce caută să atragă atenţia asupra lor prin exploatarea pretinsei dureri abdominale

3.4. Cauze hematologice

A) Anemiile hemolitice cronice

B) Trombozele splenice (durere în hipocondrul drept)

C) Leucemia

d) Purpura Henoch-Schönlein (durere şi hemoragii digestive înainte sau după apariţia purpurei)

e) Hemofilia (prin hemoragie retroperitoneală)

f) Limfocitoza infecţioasă acută

3.5. Cauze metabolice

A) Hipoglicemia, prin adenom pancreatic, administrare incorectă de insulină

- dureri abdominale
- transpiraţii reci abundente
- cefalee
- convulsii
- comă

b) Acidoza diabetică (hiperglicemie, glicozurie, acidoză metabolică, cetonurie, sindrom de deshidratare, poliurie)

- durerile abdominale: pot mima abdomenul acut

c) Hiperlipemia esenţială

- dureri abdominale violente ce apar după un prânz bogat în lipide (dispar la reducerea grăsimilor din regim)

d) Fenilcetonuria: dureri abdominale difuze

e) Porfiria acută din: intoxicaţia cu Pb., boala Gunther (viciu metabolic constituţional) (urina este roşie la emisie sau se înroşeşte ulterior)

f) Boala Addison

- dureri abdominale severe
- vărsături
- diaree

g) Hiperparatiroidismul prin adenom al paratiroidelor

- dureri abdominale
- greţuri
- vărsături
- febră
- comă

h) Spasmofilia

- dureri abdominale datorate spasmelor dureroase ale musculaturii netede a organelor interne

i) Vărsăturile ciclice acetonemice: au în tabloul clinic şi durerile abdominale

3.6. Alte cauze

A) Feocromocitomul

B) Arterita mezenterică este o complicaţie a coarctaţiei de aortă ce apare la 3-6 zile după intervenţia chirurgicală

- durere abdominală
- sensibilitate la palpare
- distensie abdominală

- febră
- sângerare intestinală

C) Mialgia epidemică

- durere abdominală spasmodică

d) Bolile de colagen

- dureri abdominale violente mimând abdomenul acut

e) Osteomielita

- vertebrală
- a oaselor bazinului

f) TBC

- vertebrală
- a oaselor bazinului

II. Durerile abdominale recurente funcţionale

Durerile abdominale recurente funcţionale au ca mecanism patogenic o anomalie la nivelul buclei intestin – aferenţe spinale – sistem nervos autonom şi sistem nervos central, deci ele apar ca urmare a unei anomalii în interacţiunea creier – intestin (Zeiter 2002).

Termenul a fost introdus de Barr şi defineşte prezenţa de dureri abdominale fără substrat organic, fiind produse doar de modificările funcţiilor fiziologice.

Durerile abdominale recurente funcţionale sunt de 2 tipuri: specifice şi nespecifice

Prevalenţa durerilor abdominale funcţionale nespecifice = 9,6% din totalul durerilor abdominale recurente (Sandhn 1995).

Durerile abdominale recurente funcţionale specifice au mecanism cunoscut al durerii; ele sunt determinate de tulburări funcţionale predominent digestive ce formează un grup eterogen de afecţiuni cu o mare variabilitate clinică.

Din această categorie fac parte:

- sindromul de intestin iritabil
- dispepsia funcţională
- migrena abdominală
- aerofagia
- sindromul dureros abdominal funcţional

Caracteristicile clinice ale acestui tip de dureri abdominale sunt reprezentate de:

- stare generală bună
- afebrilitate
- dezvoltare staturo-ponderală normală
- localizarea durerii: periombilical sau în etajul abdominal inferior
- tulburări intermitente de tranzit intestinal (constipaţie sau diaree)
- crampe abdominale
- distensie abdominală
- greaţă
- vărsături
- halenă neplăcută

Pentru evaluarea durerilor abdominale recidivante funcţionale se va efectua o anamneză minuţioasă şi un examen clinic complet.

Anamneza – trebuie să definească caracteristicile durerii abdominale (frecvenţa, localizarea, intensitatea) simptomele asociate (greaţă, vărsături, transpiraţii, etc.) să precizeze existenţa a unor eventuali factori favorizanţi dar şi existenţa unui istoric familial sugestiv pentru tulburări funcţionale digestive (constipaţie funcţională, colon iritabil, intoleranţă la lactoză, etc.).

Durerile abdominale funcţionale nespecifice se caracterizează prin:

- mecanismul durerii nu este cunoscut
- simptomatologia persistă fără nici o explicaţie
- evoluţie autolimitată
- caracterul diurn al durerii
- localizare periombilicală
- intensitate moderată
- stare generală bună
- dezvoltare staturo-ponderală normală

III. Durerile abdominale recidivante psihogene

Durerile abdominale recurente psihogene sunt definite ca fiind „3 sau mai multe episoade dureroase abdominale care evoluează în absenţa unei cauze organice demonstrabile timp de minimum 3 luni”. (Apley 1979).

Prevalenţa acestui tip de dureri este apreciată diferit de autori: 90-95% (Apley, 1958), 18% (Ryzko, 1992), 68% (Van der Meer, 1993), 14,4% (Hurduc Victoria, 1998).

Vârsta mai frecvent afectată este cea şcolară cu un vârf de incidenţă prepubertar şi la adolescenţă. Sexul feminin este mai frecvent afectat (2/1).

Caracteristicile acestui tip de dureri abdominale sunt:

- caracterul diurn al episoadelor dureroase
- localizarea periombilicală, fără iradiere particulară
- caracterul surd, monoton sau dimpotrivă colicativ
- starea generală bună
- prezenţa durerilor în timpul perioadelor şcolare (lipsesc sâmbăta, duminica şi în vacanţă)
- relaţia durerilor cu anumite activităţi zilnice (servirea mesei, mersul la şcoală, etc.)
- asocierea cu manifestări nespecifice: astenie, ameţeli, dureri ale extremităţilor, disfuncţii intestinale
- asocierea cu tulburări de comportament: enurezis, encoprezis, tulburări de somn, pavor nocturn, etc.

Durerile abdominale psihogene au o componentă genetică şi una dobândită. În apariţia durerilor abdominale psihogene sunt implicaţi o serie de factori psihotraumatizanţi.

Dintre aceştia citām: părinţi violenţi, conjugopatii, pedepse severe, gelozia faţă de fraţi, surori, plasarea intempestivă sau nedorită în colectivitate, insuccese, frustrări, schimbarea regimului de viaţă, inconsecvenţe educative, suprasolicitarea intelectuală. Aceşti factori psihotraumatizanţi ameninţă echilibrul psihic, dezvoltarea normală, adaptarea, afirmarea şi chiar viaţa individului.

Din această categorie fac parte:

1. „Fobia de şcoală” caracterizată prin:

- copii hiperprotejaţi
- durerile apar înainte de a merge la şcoală
- pot avea: cefalee, greaţă, vărsături, astenie
- tratamentul este psiho-pedagogic

2. Durerile psiho-afective

- au fost remarcate în situaţii stressante: moartea unei rude, divorţul părinţilor, cerinţe din partea părinţilor ce depăşeşte capacităţile copilului

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham M. Rudolph – Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Ed. McGraw-Hill, 2002.
2. B. Luban – Plozza, W. Pöldinger. Boli psihosomatice în practica medicală, Bucureşti: Ed. Medicală, 2000.
3. Berman Stephen – Pediatric Decision Making, Ed. Mosby 1996.
4. Felea Doina – Medicină Generală / Medicina Familiei, Ed. Cermi, Iaşi, 2000.
5. Kliegman R. – Practical Strategies în Pediatric Diagnosis and Therapy, Ed, Elsevier Saunders, 2004.
6. Mătăsaru Silvia – Pediatrie - Ghid pentru Medicul de Familie, Ed. Stef, Iaşi 2007.
7. Milea Ştefan – Profilaxia primară a tulburărilor psihice la copil şi adolescent vol. II, Bucureşti: Ed. Ştiinţe Medicale, 2006.
8. Popescu V – Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie, vol.2, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 2003.
9. Tiberiu Mircea – Tratat de Psihiatrie Developmentală a Copilului şi Adolescentului vol. III, Timişoara: Ed. Artpress, 2008.
10. Walter W. Tunnessen – Signs and Symptoms în Pediatrics, Ed. J.B. Lippincott, 1988.
11. XXX – Manual de diagnostic şi statistică a tulburărilor mentale, 2000.

VIII. 10. GASTRITELE

V. V. LUPU, GABRIELA PĂDURARU

Definiţie

Gastritele sunt afecţiuni acute sau cronice ale mucoasei stomacului, caracterizate prin leziuni inflamatorii induse de factori etiologici şi patogeni multipli care pot fi din punct de vedere clinic asimptomatice sau însoţite de simptome nespecifice.

Etiopatogenie

Mucoasa gastrică este supusă acţiunii mai multor factori endogeni şi exogeni producându-se un dezechilibru între factorii de agresiune şi cei de apărare (tabel 1).

Tabel 1

Factori de agresiune	**Factori de apărare**	**Factori de regenerare**
• Acidul clorhidric • Pepsina • Stressul • Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) • *Helicobacter pylori*	• Bicarbonat • Mucus • Flux sanguin • Joncţiuni celulare • Rezistenţa apicală • Prostaglandine	• Restituţia celulară • Înmulţirea celulară • EGF (factorul de creştere epidermal) • TGFα (factorul de transformare) • IGF-1 (insulin-like growth factor 1)

Se consideră că peste 80% din gastrite sunt produse de *Helicobacter pylori*, iar restul factorilor ar avea mai mult un rol favorizant (tabel 2):

Tabel 2

Exogeni	**Endogeni**
Agresiuni mecanice (diete cu exces de celulozice, tulburări de masticaţie şi deglutiţie); Agresiuni fizice (alimente prea fierbinţi sau reci); Erori de igiena alimentaţiei; Agresiuni chimice (intoxicaţii Pb, Mg, substanţe corozive, medicamente, 539ongestiv); *Helicobacter pylori*, *Gastrospirilium hominis;* Stress; Effort fizic excesiv.	Predispoziţie ereditară (gastrita autoimună, gastrita alergică la purtători de atopie, fenotip ulceros); Reflux duodeno-gastric (gastrita de reflux); Reacţie paralezională – gastrite de însoţire (ulcer, hernie hiatală); Deficite imunitare (SIDA, hipogamaglobulinemie); Insuficienţa renală (gastrita uremică, gastrita dializaţilor); Hipertensiune 539onges (gastropatia 539onges 539ongestive) Supuraţii pulmonare; Anemia feriprivă; Cauze psihosomatice; Boli endocrine (hipercorticism, hipo- sau hipertiroidism); Colagenoze

Prima linie de apărare este stratul fin şi vâscos de **mucus**, secretat de două tipuri de celule: de la suprafaţa mucoasei şi istmice. Principalele funcţii ale mucusului gastric sunt:

- menţine gradientul de pH între lumenul gastric şi celulele epiteliului de suprafaţă; are capacitatea de a tampona H^+ ;
- permite trecerea selectivă, unidirecţională a H^+ spre lumen şi a sodiului din lumen spre seroasă
- previne pierderea bicarbonatului în lumenul gastric;

- inhibă activarea pepsinogenului în pepsină şi reduce retrodifuziunea pepsinei;
- este sediul reacţiilor antivirale şi antibacteriene;
- efect lubrifiant;

Prostaglandinele **-** acizi graşi saturaţi, cu lanţ lung, derivaţi din metabolismul acidului arahidonic, care au o acţiune protectivă asupra mucoasei gastrice prin mai multe mecanisme:

- stimularea secreţiei de mucus şi bicarbonat;
- ameliorarea circulaţiei sangvine din mucoasă;
- creşterea conţinutului de fosfolipide în epiteliul de suprafaţă;
- stimularea producerii de cAMP;
- stabilizează membrana lizozomală;
- stimulează transportul de Na^+ prin mucoasă;
- previne distrucţia barierei mucoasei gastrice.

Bicarbonatul este secretat de mucoasa antrală şi cea a corpului gastric, continuitatea stratului de mucus fiind vitală pentru a preveni pierderea de bicarbonat în lumenul gastric.

S-a demonstrat că asocierea mucus-bicarbonat este mai eficientă în apărarea mucoasei decât luate izolat, discutându-se de bariera mucus-bicarbonat ce are o capacitate de refacere continuă. Prostaglandinele naturale şi analogii cresc secreţia de bicarbonat. Sărurile biliare, aspirina, furosemidul, etanolul scad secreţia de bicarbonat.

Pepsinogenul este o enzimă proteolitică şi iniţiază digestia proteinelor în stomac. Sinteza pepsinogenului este stimulată de: secretină, VIP, PGE_2 izoproterenol, leucotriena B_4, CCK, calciu, acetilcolină (receptorii M_3), histamină (receptorii H_2), gastrină şi inhibată de somatostatina.

Clasificarea gastritelor

De-a lungul anilor s-au propus o serie de clasificări ale gastritelor, pornindu-se de la criterii clinice, topografice, funcţionale, imunologice, endoscopice, radiologice şi etiologice. După descoperirea *Helicobacter pylori*, clasificările anterioare au fost revizuite şi s-a propus o nouă clasificare pentru unificarea tuturor elementelor, elaborată de un grup de specialişti în gastroenterologie în 1990 la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, sub denumirea de ***Sistemul Sydney de Clasificare a Gastritelor***. Acest sistem cuprinde două compartimente, histologic şi endoscopic, fără a exista o corelaţie perfectă între acestea.

Clasificarea endoscopică descrie aspectul macroscopic al mucoasei gastrice, inflamaţia mucoasei fiind tradusă prin edem, eritem, friabilitate, exsudate, eroziuni plate şi varioliforme. Se vor consemna şi aspectul pliurilor, atrofia mucoasei şi punctele hemoragice.

Clasificarea histologică rezultă din examinarea fragmentului de mucoasă gastrică biopsiată. Biopsiile necesare clasificării histologice se obţin la 2 cm de pilor câte una pentru ambele feţe şi la nivelul corpului gastric, separat pentru faţa anterioară şi posterioară. Clasificarea histologică cuprinde alte 3 componente: morfologică, topografică şi etiologică.

Morfologia operează cu două tipuri de variabile: gradate şi negradate. Dintre variabilele gradate fac parte inflamaţia, activitatea, atrofia, metaplazia şi *Helicobacter pylori*. Cuantificarea se face în trei grade: uşor, moderat, masiv.

Componenta topografică presupune localizarea procesului inflamator: antral, corporeal sau difuz (pangastrită).

Etiologia, a treia componentă a secţiunii histologice, în practica clinică pediatrică este dată în marea majoritate a cazurilor de *Helicobacter pylori*. Unele cazuri rămân fără o etiologie determinată, ceea ce impune păstrarea termenului de 'idiopatică'. Câteva cazuri sunt constituite din formele auto-imune şi alte etiologii rare şi formele speciale (gastrită limfocitară, eozinofilică, granulomatoasă). Se discută utilizarea termenului de gastrită reactivă pentru gastrita chimică.

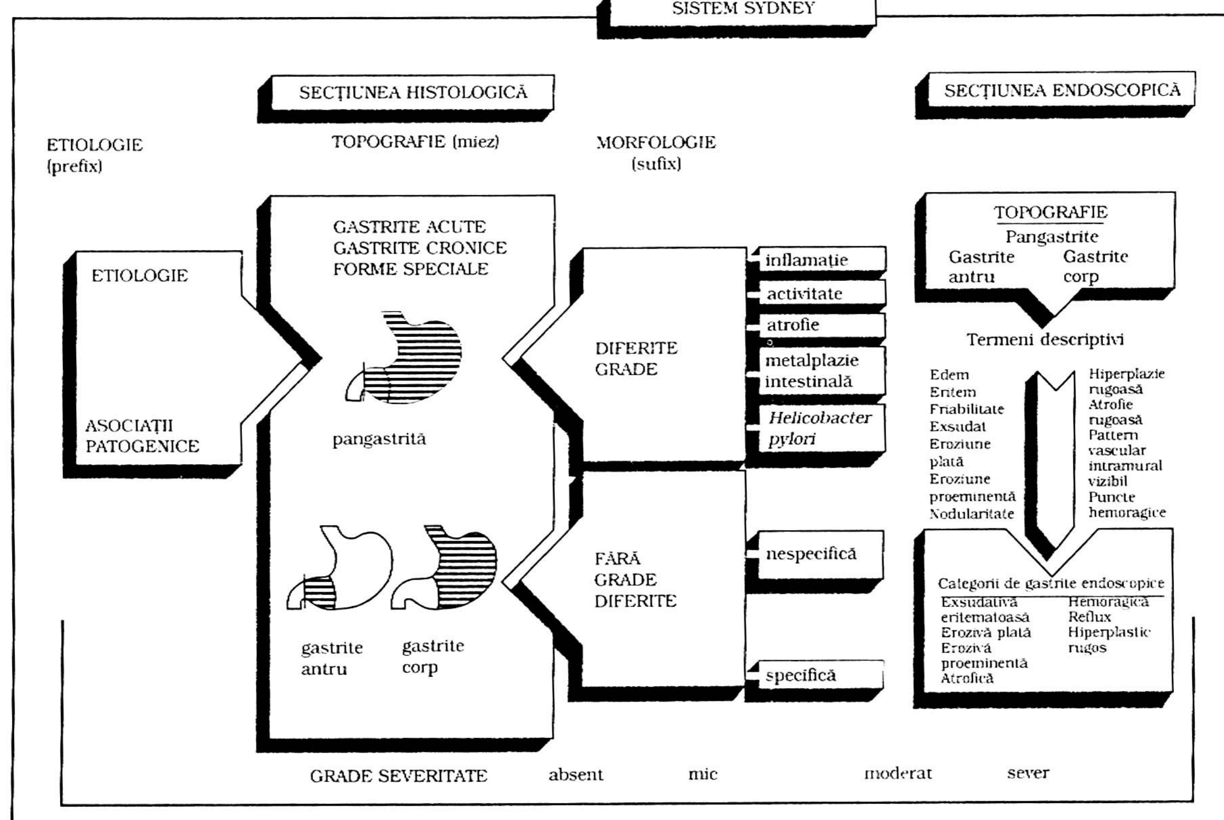


Fig. 1. Clasificarea Sydney a gastritelor

Tipul Gastritei	Agentul Etiologic	Terminologia sinonimă
Nonatrofică	*Helicobacter pylori* Alţi agenţi etiologici	▪ Gastrită superficială ▪ Gastrită antrală difuză ▪ Gastrită cronică antrală ▪ Gastrită interstiţială foliculară ▪ Gastrită hipersecretorie ▪ Gastrită de tip B
Atrofică	Autoimunitate	▪ Gastrită de tip A ▪ Gastrită difuză corporeală ▪ Gastrită asociată anemiei pernicioase (Biermer)
Multifocal Atrofică	*Helicobacter pylori* Factor de dietă Factori de mediu	▪ Gastrită de tip B sau AB ▪ Gastrită de mediu ▪ Gastrită metaplastică
Forme speciale		
Chimică	Iritanţi chimici Bilă (!) AINS Alţi agenţi (?)	▪ Gastrită reactivă ▪ Gastrită de reflux ▪ Gastrită de AINS ▪ Gastrită de tip C
De iradiere	Iradiere	
Limfocitară	Idiopatic (?) Mecanism imun Gluten Medicamente Helicobacter pylori	▪ Gastrită „varioliformă" (endoscopic) ▪ Gastrită asociată bolii celiace
Granulomatoasă	Boala Crohn	

Tipul Gastritei	Agentul Etiologic	Terminologia sinonimă
neinfecţioasă	Sarcoidoza Granulomatoza Wegener Substanţe străine Idiopatică	▪ Gastrite granulomatoase izolate
Eozinofilică	Atopie alimentară Alte alergii	▪ Gastrită alergică
Alte infecţii	Bacterii (TBC, lues,	▪ Gastrită flegmonoasă

Sistemul Sydney permite recunoaşterea a trei tipuri de gastrite care sunt entităţi clinico-morfologice:

1. gastrita acută;
2. gastrita cronică;
3. gastrite speciale;

Gastritele acute pot fi diagnosticate la orice vârstă, se caracterizează printr-o evoluţie scurtă şi prin prezenţa în mucoasa gastrică a infiltratului cu polimorfonucleare neutrofile şi plasmocite, limfocitele fiind mai rare. Alte elemente caracteristice sunt congestia, edemul, hemoragia şi eroziunile. Exemple: gastrita acuta hemoragică a nou-născutului, gastrite virale (Cytomegalovirus, Herpes simplex), gastrite bacteriene, cu fungi, gastrite medicamentoase (cortizonice, AINS), gastrite alergice (alergie la proteinele l. v.), gastrite corozive.

Gastrita acută erozivă şi hemoragică se caracterizează prin ulceraţii superficiale fără a depăşi musculatura mucoasei. Administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (aspirină, ibuprofen), chiar şi la doze terapeutice, reprezintă cea mai comună etiologie a gastritei acute erozive. Mecanismul major de apariţie a leziunilor constă în reducerea sintezei de prostaglandine.

Gastrita acută cu Helicobacter pylori este cea mai frecvent întâlnită. Aceasta începe tipic ca o gastrită acută antrală, caracterizată prin inflamaţie intensă ce se extinde în timp, implicând întreaga mucoasă gastrică şi producând gastrită cronică. Este de obicei asimptomatică. Infecţia este generalizată la câteva săptămâni de la expunerea la agentul cauzator. Augmentarea procesului inflamator conduce la pierderea glandelor gastrice răspunzatoare de producerea de acid (gastrita atrofică). Genotipul şi virulenţa bacteriei sunt importanţi factori determinanţi ai severităţii gastritei şi ai formării metaplaziei intestinale, ce conduce la apariţia cancerului gastric.

Gastrita flegmonoasă este o altă forma clinico-histologică rară, cauzată de numeroşi agenţi bacterieni, incluzând streptococci, stafilococi, specii de Proteus, Clostridium şi Escherichia coli. Gastrita flegmonoasă apare mai frecvent la pacienţii imunocompromişi, în special cei cu infecţie HIV. Histologic apare o infiltraţie difuză cu puroi, vasele gastrice sunt trombozate şi pot apărea zone de necroză.

Gastrita eozinofilică se asociază frecvent cu gastroenterită eozinofilică, dar şi cu alergii alimentare (la proteinele laptelui de vacă, la soia), boli de colagen, infecţii parazitare, cancer sau limfom gastric, boala Crohn, vasculite, alergii medicamentoase. Histologic se remarcă un infiltrat eozinofilic intraepitelial.

Gastritele cronice se împart clasic în:

- gastrite interstiţiale şi hipertrofice; acestea sunt cauzate de agresiuni medicamentoase, alergice sau virale
- gastrite infiltrante şi/sau hipertrofice majore
- gastrite atrofice care sunt diagnosticate datorită apariţiei unei anemii megaloblastice, gastrita de tip biermerian fiind rară înainte de vârsta 10 ani.

În ultimii ani rolul preponderent în producerea gastritei cronice este atribuit bacteriei *Helicobacter pylori*.

Gastritele cronice sunt definite prin evoluţie prelungită şi infiltrat cu mononucleare, cu un număr mare de limfocite şi plasmocite în lamina proprie. În *gastrita cronică superficială* infiltratul inflamator este limitat la regiunea criptelor şi nu este însoţit de atrofie glandulară.

În *gastrita cronică atrofică* infiltratul interstiţial este extins, afectează întreaga mucoasă şi este însoţit de atrofia glandelor. În atrofia gastrică există deasemeni o subţiere a mucoasei, cu dispariţia glandelor, iar în majoritatea cazurilor reprezintă rezultatul final al unei gastrite atrofice în care inflamaţia se stinge. Creşterea gradului de atrofie se poate asocia cu dilatarea chistică a glandelor şi metaplazia. Cele două mari cauze de gastrită atrofică determină leziuni cu topografie diferită. Gastrita asociată infecţiei cu *Helicobacter pylori* este de obicei multifocală şi implică mucoasa antrală, corporeală şi fundică, în timp ce gastrita autoimună este de obicei localizată în regiunile fundică şi corporeală. Gastrita atrofică asociată infecţiei cu *Helicobacter pylori* este frecvent asimptomatică, însă pacienţii prezintă risc crescut de apariţie a carcinomului gastric. Pacienţii cu gastrită atrofică cronică prezintă scăderea secreţiei de acid gastric şi hipergastrinemie, ceea ce duce la hiperplazia celulelor enterocromafin-like şi apariţia de tumori carcinoide.

Gastrita atrofică autoimună este caracterizată prin dezvoltarea gastritei cronice atrofice limitate la mucoasa corporeală şi fundică şi prin atrofia marcată difuză a celulelor parietale. Acest tip de gastrită este asociat cu prezenţa anticorpilor anti celule parietale şi anti factor intrinsec, ceea ce cauzează scăderea biodisponibilităţii cobalaminei şi, în final, anemie pernicioasă. Autoanticorpii sunt direcţionaţi împotriva factorului intrinsec, împotriva citoplasmei celulelor gastrice şi împotriva antigenelor membranare.

Gastrita chimică (reactivă) este cauzată de lezarea mucoasei gastrice prin reflux biliar şi pancreatic sau de unele substanţe exogene (antiinflamatoare nesteroidiene, alcool, citostatice). Aceste substanţe cauzează leziuni epiteliale, eroziuni şi ulcere urmate de hiperplazie regenerativă, edem al mucoasei, leziuni ale vascularizaţiei locale, hemoragie şi hipertrofia musculaturii netede din lamina propria.

Gastrite cronice granulomatoase apar în cadrul unor boli digestive sau sistemice – boala Crohn, sarcoidoza, tuberculoza, sifilis, boala Whipple, histoplasmoza, vasculite, corpi străini. Atunci când etiologia nu poate fi identificată se foloseşte termenul idiopatică. Patogeneza este specifică fiecărei boli. Manifestările clinice pot simula tabloul ulcerului gastric şi duodenal; durerea epigastrică postprandială, greţurile, vărsăturile şi hemoragia digestivă superioară sunt comune gastritelor granulomatoase; vărsăturile se datoresc obstrucţiei stomacului distal.

Gastrita hiperplastică Ménétrier – creşterea în dimensiuni a pliurilor mucoasei gastrice apare în afecţiuni inflamatorii, proliferative, infiltrative şi poate fi explicată prin două mecanisme:

1. hiperplazie – creşterea numărului de celule; apar pliuri gigante; boala Ménétrier, sindrom Zollinger-Ellison;
2. hipertrofie – creşterea în dimensiuni ale celulelor; gastropatia hipertrofică Ménétrier;

Hipertrofia poate fi locală sau difuză, interesează mai frecvent corpul şi fundusul gastric, mai rar antrul, pliurile sunt mărite, tortuoase, uneori polipoide cu aspect cerebriform. Histologic, mucoasa este îngroşată prin hiperplazie foveolară, iar glandele gastrice sunt dilatate chistic, iar lamina proprie este infiltrată cu celule mononucleare. Clinic durere epigastrică, greaţă, vărsături, diaree. Caracteristice bolii sunt edemele la membrele inferioare datorate hipoalbuminemiei. Anemia hipocromă poate exprima o hemoragie ocultă.

Gastrita limfocitară – o entitate nouă, mai rar diagnosticată, caracterizată prin infiltrarea în număr mare cu limfocite a epiteliului de suprafaţă şi foveolar mai ales în regiunea corpului gastric.

Diagnostic paraclinic:

Explorarea secreţiei gastrice – presupune aprecierea cantitativă sau calitativă a celor două componente funcţionale ale stomacului.

1. Explorarea secreţiei de acid clorhidric

Debitul acid bazal - debitul acid bazal efectuat timp de o oră;

- testul nocturn de 12 ore;

Capacitatea secretorie maximală - vârful acid maximal;
- stimularea cu insulină (testul Hollander)
- stimularea alimentară a secreţiei de HCl
- prânzul fictiv
- prânzul standard

2. Explorarea secreţiei de bicarbonat
3. Explorarea secreţiei de pepsinogen
4. Explorarea secreţiei de mucus
5. Explorarea secreţiei de gastrină - gastrinemia provocată;

Explorarea motilităţii gastrice – importantă pentru studiul compartimentului stomacului în diferite afecţiuni, pentru analiza mecanismului patogenetic al dispepsiei funcţionale, ca şi pentru explorarea unor simptome ce nu pot fi explicate prin tehnici imagistice. Au fost dezvoltate numeroase metode, dintre care puţine sunt accesibile pe scară largă şi care nu concordă întotdeauna în ceea ce priveşte valoarea lor diagnostică. O parte din ele cuantifică timpul de evacuare gastrică, iar altele tonusul gastric.

Tehnici radiologice	bariu pasaj prânz cu bariu markeri radioopaci
Tehnici bazate pe intubaţie	cu prânzuri alimentare cu coloranţi diluaţi
Scintigrafie gastrică	cu scanner cu gammacameră
Manometrie antro-duodenală	
Ecografie	în timp real Doppler
Teste respiratorii cu ^{13}C sau ^{14}C	
Testul cu acetaminofen	
Electrogastrografie	
Tehnici bazate pe impedanţă	
Tehnici bazate pe ferromagnetism	

***Tranzitul eso-gastro-duodenal cu substanţă de contras*t** se descriu patru tehnici de bază:
- compresiunea
- relieful mucos
- dublul contrast
- examinarea în umplere;
- În patologia stomacului predomină aspectele morfologice, faţă de cele funcţionale. Modificările morfologice cuprind:
- anomalii gastrice poziţionale dobândite (hernia gastrică, volvulusul gastric, hernia hiatală, hernii diafragmatice traumatice);
- anomalii congenitale (situs inversus);
- deformări prin compresiuni extrinseci;
- modificări de calibru (dilataţia gastrică, aspect frecvent determinat de o obstrucţie mecanică sau de o tulburare funcţională);

- obstrucţia mecanică poate fi dată de polipi antrali prolabaţi, de volvulusul gastric şi de stenoza pilorică hipertrofică;

- îngustarea de calibru este cauzată în general de edem, inflamaţie sau hemoragie, cu formarea de ţesut cicatricial sau tumori; alte condiţii ce pot produce ocazional stenoza includ leziunile congenitale, hipertrofia musculară sau spasmele localizate.

- modificări difuze ale mucoasei cuprind pliuri îngroşate, noduli, polipi. Un aspect particular este cel al gastritei hipertrofice Menetrier, în care apar pliuri îngroşate, neregulate, mai ales pe marea curbură.

- modificările circumscrise sunt:
  - nişa – cu echivalent anatomic ulceraţia;
  - lacuna – proliferare;
  - rigiditatea – infiltraţie;

Endoscopia digestivă superioară (EDS) – constă în examinarea directă a interiorului tubului digestiv superior, de la nivelul sfincterului esofagian superior până la nivelul duodenului. Are ca merit esenţial furnizarea unui diagnostic de acurateţe prin vizualizarea directă a leziunilor şi aprecierea extinderii lor şi încadrarea în secţiunea endoscopică a sistemului Sydney. Se practică 4-5 biopsii, din zone diferite ale stomacului, dintre care două din regiunea antrală, sediul de elecţie al colonizării şi infecţiei cu *Helicobacter pylori.*

***Diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori*:**

a) metode neinvazive, indirecte:

1. *testul respirator cu uree marcată* – UBT (urea breath test) - ingerând uree cu ^{13}C (neradioactiv) sau ^{14}C (radioactiv), sub acţiunea enzimei, va fi eliberat CO_2 marcat, ce urmează a fi absorbit în circulaţia sanguină şi eliminat prin plămâni, putând fi detectat şi cuantificat în aerul expirat; sensibilitatea testului variază între 90-98%; indicat în special ca metodă de apreciere a eficienţei tratamentului cu antibiotice în eradicarea infecţiei, practicat după 4-6 săptămâni de la terminarea schemei terapeutice.

2. *examenele serologice* – sunt nespecifice, prezenţa în ser a anticorpilor specifici, în deosebi de tip IgG, cea mai utilizată este ***ELISA*** datorită faptului că este o metodă simplă, rapidă, ieftină şi sensibilă

- ***Western-Blot*** a anticorpilor dirijaţi faţă de anumite antigene proteice prezente la *Helicobacter pylori*. Această metodă permite tiparea tulpinilor în CagA sau VacA pozitive permiţând unele evaluări prognostice, ştiut fiind că tipurile VacA pozitive sunt ulcerogene, iar cele CagA pozitive sunt cancerigene;

b) metode invazive, directe :

1. *testul rapid al ureazei* – cel mai simplu şi mai ieftin mod de diagnosticare, rezultatul rapid (minute/ore); decelarea prezenţei ureazei produsă de *Helicobacter pylori* în fragmentul de mucoasă gastrică, prin plasarea acestuia într-un mediu tamponat cu 2% uree şi lichid indicator roşu fenol care virează de la galben roz-roşu; sensibilitatea globală raportată la cultură a fost de 90%;

2. *examenul bacterioscopic* – bacili încurbaţi în formă de virgulă sau mai ales cu aspectul liniei S, uneori spiralaţi, cu dimensiuni de aproximativ 2-6mm/0,6-1mm, coloraţia simplă cu fuxină Gram; sensibilitatea examenului microscopic este superioară sau cel puţin egală cu cea a testului ureazei;

3. *cultura* – se dispersează într-o cantitate redusă de soluţie salină izotonă şi se inoculează pe medii selective, se incubează la 37°C, mediu microaerofil şi se examinează de la 3 zile până la 7 zile pentru apariţia coloniilor, specificitate 100%, sensibilitate 75-90%, este metoda gold standard şi permite antibiograma mai ales la cei cu eşec terapeutic;

4. *examenul histopatologic* – este un test sensibil, are avantajul reexaminării, al colorării diverse şi al conservării în timp şi permite stabilirea tipului de gastrită;

5. PCR – nu necesită ţesut cu grad mare de colonizare, cel mai specific test;

Tratamentul gastritelor

La ora actuală este unanim recunoscut faptul că este necesar **iniţierea tratamentului de eradicare a *Helicobacter pylori*** la vârsta pediatrică, la copiii la care s-a demonstrat existenţa bacteriei la nivelul mucoasei gastrice şi însoţită de leziuni de gastrită.

În mod curent, terapia trebuie să conţină cea mai eficientă combinaţie de agenţi, care să optimizeze rata de eradicare, să minimalizeze efectele secundare ale tratamentului şi să asigure complianţa pacientului. În prezent singura schemă de tratament unanim acceptată este **tripla** terapie (Amoxicilină, Claritromicină şi un antagonist de H2 receptori sau inhibitor de pompă protonică), cu o durată de 7 zile. Prin această asociere, eradicarea infecţiei cu *H. pylori* depăşeşte 90% dintre bolnavi. În caz de eşec al terapiei, datorat rezistenţei la claritromicină se poate folosi Ciprofloxacina. Controlul eradicării infecţiei se face la o lună după încheierea triplei terapii printr-o nouă endoscopie cu biopsie.

Tratamentul altor forme de gastrită la copil au ca scop suprimarea agentului cauzal şi folosirea unui tratament specific asociat cu tratamentul antiacid sau antisecretor-antiacid.

1. Măsurile generale şi alimentaţia

Recomandările privind dietoterapia au cunoscut de-a lungul anilor multiple transformări. Propusă iniţial cu rol curativ, i s-a atribuit ulterior şi rol profilactic. Regimul copiilor trebuie individualizat şi adaptat stadiului bolii. Regimul alimentar trebuie să fie diversificat, având în vedere nevoile nutritive ale organismului în creştere.

Este necesar, de asemenea, ca *regimul* sa fie *liber ales* (bolnavul elimină alimentele care îi produc disconfort, dureri epigastrice, greaţă).

2. Tratamentul medicamentos

a) *Antagoniştii receptorilor de* H_2 sunt inhibitori puternici ai secreţiei acide bazale (nestimulate) şi a celei stimulate. La momentul actual, antagoniştii de H_2 sunt folosiţi timp de 4-6 săptămâni în combinaţie cu tripla terapie împotriva *Helicobacter pylori*.

Cimetidina reprezintă primul antisecretor descoperit. Doza orală a fost de 300 mg de patru ori pe zi, la mese şi înainte de culcare, sau de 400 mg de două sau trei ori pe zi sau 800 mg o dată pe zi. Cimetidina a constituit singurul blocant de H_2-receptori până la apariţia ranitidinei şi famotidinei.

Ranitidina este de aproximativ de 6 ori mai puternică decât cimetidina în inhibarea secreţiei acide gastrice şi este mai uşor de administrat decât precedenta. Doza de Ranitidină administrată la copil este de 2-4 mg/kg/zi.

Famotidina este un blocant a receptorilor H_2 care are o potenţă de 30 ori mai mare decât cimetidina. Famotidina se absoarbe rapid, începutul acţiunii fiind la o oră după administrarea orală, iar durata de acţuine este de 10-12 ore. Posologia de Famotidină la copil este de 1-1,5 mg/kg/zi sau de 40 mg în perioada de atac şi de 20 mg pe zi în perioada de întreţinere. Famotidina nu are reacţii adverse semnificative. Destul de rar pot apare: anorexie, greaţă, constipaţie şi o creştere tranzitorie a transaminazelor.

Nizatidina este asemănătoare cu ranitidina ca acţiune şi eficienţă. Posologia nizatidinei este de 300 mg pe zi sau în două prize a 150 mg fiecare. Reacţile adverse sunt rare, dar totuşi pot apare la mai puţin de 2% dintre pacienţii trataţi şi constau în: somnolenţă, astenie, mialgii, cefalee.

b) *Agenţi protectori ai mucoasei gastrice*

Din această clasă de medicamente fac parte agenţi care nu acţionează prin neutralizarea şi nici prin inhibarea secreţiei acide gastrice.

Sucralfatul reprezintă un complex de zaharoză sulfatată conjugată cu hidroxid de aluminiu.

Preparatele cu bismut coloidal constituie singura clasă de medicamente care duc la eradicarea *H. pylori* şi a gastritei asociate acestei colonizări.

c) *Inhibitori ai pompei de protoni* (ATP-aza H^+/K^+)

Omeprazolul, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol sunt compuşi de benzimidazol substituit, care se ataşează de ATP-aza H^+/K^+, inactivând ireversibil această enzimă. Dozele de administrate ale IPP sunt în în funcţie de preparat: Omeprazol 20 sau 40 mg, iar Lansoprazol 30mg .

Aceste medicamente au efecte adverse rare; sub 1% din totalul pacienţilor prezintă: erupţii cutanate, greaţă, diaree, vărsături.

d) *Medicamentele antiacide*

Preparatele antiacide cel mai frecvent utilizate sunt amestecurile de hidroxid de aluminiu şi hidroxid de magneziu, ce neutralizează acidul clorhidric.

Carbonatul de calciu este un antiacid puternic şi ieftin ce se transformă în clorură de calciu la nivelul stomacului.

Evoluţie. Complicaţii

În gastrita acută, simptomele se pot remite şi spontan în câteva zile sau 1-2 săptămâni. La pacienţii trataţi corect cu antibiotice, gastrita se vindecă, iar bacteria este eradicată. Gastrita acută netratată cu antibiotice poate evolua spre gastrită cronică.

În gastrita cronică, iniţial, leziunile sunt superficiale. Dacă infecţia persistă, se dezvoltă gastrita cronică atrofică. În cazuri avansate, prin apariţia metaplaziei intestinale, infecţia este treptat eliminată, astfel încât gastrita cronică atrofică devine o „sechelă" a infecţiei cu *Helicobacter pylori*. Procesul inflamator nu se limitează numai la antru. Cu timpul progresează spre corpul gastric şi uneori spre duoden. Apariţia atrofiei în aria oxintică creează tabloul gastritei cronice tip A. Metaplazia intestinală şi displazia sunt leziuni precanceroase, rare la copii, dar care pot urma infecţia cu *Helicobacter pylori*. Cancerul gastric este complicaţia cea mai gravă a infecţiei cu *Helicobacter pylori.*

Limfomul gastric primar non-Hodgkin este complicaţia pentru care există argumente convingătoare. După eradicarea infecţiei, limfomul retrocedează. În urma infecţiei, apar foliculi limfoizi, leziuni histologice specifice. După eradicarea infecţiei, foliculii dispar mai repede din antru decât din corpul gastric. Foliculii limfoizi par a juca un rol important în geneza limfomului gastric primar (MALT=*mucosal-associated-lymphoid-tissue*). La peste 92% dintre bolnavii cu limfom s-a demonstrat prezenţa *Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFIE

1. Andreica V, Andreica M. Patologia esofagiana şi gastrica de reflux. Ed. Dacia, Cluj Napoca 1989, 103-105;
2. Andreica V, Dumitrascu D , Pascu O, Draghici A. Gastrita acuta eroziva şi infecţia cu Helicobacter pylori. Med Int 1992,157-162;
3. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B.: *Nelson Textbook of Pediatrics* – 18-th edition. Ed. Saunders, Philadelphia, 2007, 1572-1573;
4. Buligescu L.: *Tratat de gastroenterologie*, Coordonator Copaci I.; Ed. 4. Medicală AMALTEA, 1997;
5. Burlea M.: *Helicobacter pylori în patologia gastroduodenală la copil,* Iaşi, 1997, 26-30
6. Burlea M.: *Pediatrie pentru studenţii Facultăţii de Medicină Stomatologică*. Ed. Apollonia, Iaşi, 1999, 170-181;
7. Ciofu E.P., Ciofu C.: *Esenţialul în pediatrie*, ediţia a II-a. Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 2002;
8. Ciofu E.P., Ciofu C.: *Pediatria* - ediţia I. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 475-480;
9. Davenport HW. Gastric secretion, digestion and absorbtion. In: Physiology of the digestive tract (Davenport HW ed.) 5th edition, Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, London 1984, 113-142;
10. Euler AR. Gastroenterology: Eicosanoids and the gastrointestinal tract. In: Prostaglandins în clinical practice (Watkins WD ed). Raven Press, Ltd, New York 1989, 97-129;
11. Georgescu A.: *Compendiu de pediatrie*, ediţia a II-a. Ed. Bic All, Bucureşti, 2005; 389-391.
12. Geormăneanu M.: *Pediatrie*. Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997, 155-168;
13. Gherasim L.: *Medicina internă*, vol. III. Ed. Medicală, Bucureşti, 1999;
14. Grigorescu M., Pascu O.: *Tratat de gastroenterologie,* vol. I. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 282-309;
15. Kasper, Braunwald et all: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16-th edition, Mc Graw-Hill Companies Inc., 2005, 1760-1762;
16. Moraru D., Burlea M. et all *Pediatrie – patologie digestivă, nutriţională şi neurologică*, Ed. Fundaţiei Academice AXIS, 2008, 100-118

17. Navarro J., Schmitz J.: *Gastroenterologie Pédiatrique.* Ed. Médicine-Sciences, Fammarion, Paris, 2000;
18. Roy C.C., Silverman A., Allagile A.: *Pediatric Clinical Gastroenterology*, 4-th edition. Mosby-Year Book Inc. 1995, 163-168;
19. Sorin C. Man, M. Nanulescu: *Pediatrie practică*, Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2006.
20. Squires RH Jr, Colletti RB. *Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;
21. Walker W.A. et all: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, ediţia a IV-a Ed. BC Decker Inc, Hamilton, 2004; 384-399.
22. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium în active chronic gastritis. Lancet, 1983:1273-1275
23. Wyllie, R. (1995). Helicobacter pylori Disease în Childhood. *CLIN PEDIATR* 34: 463-465

VIII. 11. ULCERUL GASTRODUODENAL

SMARANDA DIACONESCU

Definiţie

Ulcerul peptic este, prin definiţie, o leziune profundă care întrerupe *muscularis mucosae* a peretelui gastric sau duodenal. Gastritele şi ulcerul peptic sunt divizate în două mari categorii, anume primare şi secundare, atât din punct de vedere al etiologiei dar şi al modificărilor histopatologice, clinicii şi evoluţiei. Majoritatea cazurilor de ulcer peptic primar apare în asociere cu gastrita cronică, difuză sau antrală. Semnificaţia acestei asocieri a căpătat o nouă interpretare după descoperirea în 1983 a unei bacterii spiralate ce coloniza mucoasa gastrică, *Helicobacter pylori*. Ulcerele secundare apar în contextul unei agresiuni severe asupra organismului (şoc, sepsis, arsuri, traumatisme craniocerebrale), în cadrul unor boli sistemice sau anumitor infecţii la pacienţii imunodeprimaţi precum şi datorită unor factori exogeni bine determinaţi (medicamente, substante corozive).

Date epidemiologice

Incidenţa bolii peptice la copil este încă un subiect controversat; totuşi, în marile centre de gastroenterologie a fost raportată o frecvenţă de 4,4/10.000 internări (alti autori se referă la 4-6 cazuri noi/an).

Prevalenţa infecţiei cu *H.pylori*, determinată prin teste serologice, ar fi mult mai mare, de aproximativ 10% în ţările industrializate şi de 50-100% în ţările în curs de dezvoltare în care şi prevalenţa ulcerului este în creştere.

În acelaşi timp, în ultimele decade s-a constatat scăderea numărului de ulcere *H.pylori*-pozitive şi creşterea prevalenţei ulcerelor gastrice şi duodenale *H.pylori*-negative; aceste date diferă de studiile anterioare în care doar o proporţie redusă dintre ulcerele copilului nu era asociată cu *H.pylori* sau consumul de AINS. Incidenţa reală a ulcerului secundar nu poate fi stabilită cu exactitate deoarece depinde de frecvenţa maladiilor cauzatoare.

Rata mortalităţii prin boala ulceroasă primară este extrem de redusă în contrast cu copiii mici cu ulcere de stres complicate de hemoragii sau perforaţii.

Diferenţele interrasiale sunt descrise mai clar în cazul infecţiei cu *H.pylori*, a cărei prevalenţă în SUA este crescută la populaţiile de culoare şi cele hispanice.

Sex ratio: ulcerul primar are o incidenţă de 2-3 ori mai mare la copiii de sex masculin în timp ce raportul B/F pentru întreaga vârstă pediatrică este 1,5/1.

Vârsta: boala ulceroasă primară este rară la copiii sub 10 ani; prevalenţa ei creşte în adolescenţă. Ulcerul secundar poate apare la orice vârstă dar este mai frecvent la copiii sub 6 ani.

Patogenie

a) patogenia bolii peptice primare:

- dezechilibrul între factorii de apărare/agresiune ai mucoasei
- *Helicobacter pylori*
- ereditatea
- antecedentele familiale
- stresul psihologic

1. ***dezechilibrul între factorii de apărare/agresiune***

Ulcerul gastric:

- afectarea ***mecanismelor de apărare*** ale mucoasei
- anomalii ale motilităţii (staza gastrică şi dismotilitatea antrală)
- refluxul duodenogastric (sărurile biliare, lizolecitina şi tripsina)

Ulcerul duodenal:

- agresiunea clorhidropeptica (acţiunea conjugată a HCl şi a pepsinei)
- reducerea fluxului sanguin intramucos ce favorizează retrodifuziunea protonilor în celulele epiteliale
- accelerarea evacuării gastrice

Linii de apărare:

- secreţia de mucus şi bicarbonat
- celulele epiteliului gastric
- vascularizaţia laminei propria.

Consecinţele conflictului (factorii agresivi/mecanismele de citoprotecţie):

- scăderea diferenţei de potenţial a mucoasei
- alterarea stratului de mucus şi a surfactantului
- retrodifuziunea protonilor
- deprimarea sintezei de prostaglandine
- excesul de mediatori ai inflamaţiei
- inducerea unui stres oxidativ
- tulburări circulatorii intramucoase
- fenomene de necroză, reepitelizare şi regenerare

2. *Helicobacter pylori*

În 1983, Warren şi Marshall descoperă o bacterie Gram negativă, spiralată, în fragmente de biopsie gastrică prelevate endoscopic. Bacteria colonizează nu numai epiteliul gastric, dar şi ariile de metaplazie gastrică duodenală, esofagul Barrett şi mucoasa gastrică ectopică (diverticul Meckel). *H.pylori* este implicat în producerea gastritei cronice, a ulcerului gastric (UG) şi duodenal UD), a cancerului gastric precum şi a limfomului de tip MALT. Infecţia cu *H.pylori* este dobândită în copilărie, în general sub vârsta de 5 ani iar în absenţa tratamentului durează toată viaţa. Factorul major de risc pentru infecţie este reprezentat de condiţiile socio-economice precare.

Modalitatea de transmitere a *H.pylori* nu este pe deplin elucidată. Rezervorul cunoscut este stomacul uman. Posibilităţile de transmitere sunt fecal-oral, oral-oral sau gastric-oral. Transmiterea prin apă a fost studiată în ţările în curs de dezvoltare. Dovada transmiterii prin vectori este bazată pe faptul că muştele de laborator pot purta *H.pylori* pe corp şi în intestin.

Factorii de virulenţă bacteriană sunt: motilitatea, aderenţa la mucoasa gastrică, producerea de enzime şi toxine.

Flagelii conferă motilitate bacteriei, permiţându-i deplasarea în stratul de mucus.

H.pylori foloseşte cel puţin cinci adezine diferite pentru a se lega de celulele epiteliului gastric.

Virulenţa tulpinilor de *H.pylori* a fost comparată în funcţie de capacitatea lor de a produce proteina citotoxică asociată (cagA) şi toxina vacuolizant ă (vacA); astfel, există două fenotipuri, I (vacA+, cagA+), asociat mai frecvent cu cancerul gastric şi II (vacA-, cagA-).

Cel mai important factor de virulenţă este ureaza, esenţială pentru colonizarea stomacului. Ureaza protejează bacteria împotriva acidităţii gastrice, iar amoniacul generat de urează este necesar pentru sinteza proteinelor bacteriene, dar are efect toxic pentru celulele epiteliului gastric care vor suferi un proces de vacuolizare.

3. *Ereditatea* Ulcerul duodenal primar se asociază cu grupul sanguin 0I. Ulcerul peptic se mai asociază de asemenea cu o incidenţă mai crescută a unor antigene tisulare HLA (ulcerul duodenal cu $B_{18}B_{40}$, $B_{35}B_{40}$, $A_{10}B_5$, $A_{10}B_{40}$ iar cel gastric cu A_3B_7, A_3B_{40}, $B_{14}B_{15}$) şi cu status-ul AB0 nesecretor.

Părinţii, fraţii şi copiii unui bolnav ulceros vor avea mai multe şanse de a dezvolta boala peptică; de asemenea s-au descris cazuri la gemeni monozigoţi mai frecvent decât la dizigoţi.

4. *Antecedentele familiale* În ulcerul duodenal al copilului există antecedente familiale în 23 – 62% din cazuri. Existenţa unui ulcer la rudele de gradul I este mai frecventă în UD decât în UG şi la copiii peste 7 ani.

5. ***Factorii psihogeni*** Portretul psihologic al unui copil ulceros ar include: perfecţionism, anxietate, personalitate introvertită, relaţii minime familiale şi sociale. Au mai fost citate stresul şcolar important, precum şi dispariţia unuia dintre părinţi într-un interval de 12 luni anterior apariţiei ulcerului.

b) patogenia bolii peptice secundare

Tabel 1. Cauzele ulcerelor secundare

Stres	Şoc, sepsis, politraumatisme, arsuri, detresa respiratorie neonatală
Agenţi exogeni	substanţe corozive aspirină AINS şi corticosteroizi antibiotice factori mecanici (sonda nazo-gastrică, corpi străini) alcoolul
Boli de sistem	mastocitoza, insuficienţa respiratorie cronică (mucoviscidoza), cardiopatii decompensate, artrita reumatoidă, diabetul insulinodependent, sindrom nefrotic, ciroză hepatică, insuficienţă hepatică acută toxică, boala Crohn, deficitul de α_1-antitripsină, siclemia, insuficienţa renală cronică, MEN I, hiperparatiroidismul , hiperfuncţia celulelelor G antrale, sindromul Zollinger Ellison;
Infecţii	Virale: CMV, *Herpes simplex.* Bacteriene: tbc, sifilis, *E.coli, C.perfringens* Fungice: *Candida*

Ulcerele secundare sunt cel mai frecvent întâlnite în patologia pediatrică şi reprezintă circa 80% dintre ulcerele copilului sub 7 ani şi, după unii autori, chiar peste 95% din perioada neonatală.

- **ulcerul de stress**

În ***patogenie*** sunt implicate:
- ischemia mucoasei
- creşterea secreţiei de acid şi pepsină
- scăderea nivelelor de somatostatină din celulele D antrale
- scăderea producţiei de mucus
- alterarea sintezei locale de prostaglandine
- modificarea nivelelor serice de adrenocorticoizi şi catecolamine
- alterări la nivelul neuropeptidelor SNC.

Forme clinice particulare: ulcerele la pacienţii cu arsuri (Curling), ulcerele din cadrul bolilor sistemului nervos (ulcerele Cushing).

- **ulcerul produs de agenţi exogeni**

Ingestia accidentală de ***substanţe caustice*** apare în general la copiii cu vârste între 1 şi 3 ani. Extinderea şi severitatea leziunilor tractului gastrointestinal depind de tipul agentului ingerat, de cantitatea, concentraţia, pH-ul şi starea fizică a acestuia. Bazele puternice determina ***necroză de lichefiere*** şi produc atât leziuni esofagiene cât şi gastrice, iar acizii (acid sulfuric, clorura de zinc), prin ***necroză de coagulare***, determină în special leziuni gastrice.

Preparatele antiinflamatorii nonsteroidiene (aspirina, fenilbutazona, indometacinul, ibuprofenul, acidul mefenamic şi naproxenul) determină gastrită erozivă cât şi ulcer peptic. Efectele gastrotoxice ale AINS sunt atât directe (hemoragii gastrice subepiteliale, eroziuni ale mucoasei) cât şi sistemice (inhibarea sintezei de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei).

Corticoizii inhibă secreţia de bicarbonat şi producerea de mucus şi de ciclooxigenază ceea ce duce la scăderea sintezei de prostaglandine.

Alţi factori exogeni care influenţează epidemiologia ulcerului

- Consumul de ***etanol*** pare de asemenea implicat în producerea ulcerelor secundare.

- ***Drogurile***: s-au semnalat perforaţii ulceroase apărute la consumatorii de cocaină.
- ***Factorul alimentar***: nu s-a dovedit până în prezent despre niciun aliment că ar avea rol predispozant sau cauzal în ulcerogeneză; mai curând este vorba despre ***obiceiuri alimentare***. Ulcerul duodenal este favorizat de alimentaţia bogată în ***calciu***. Factorul alimentar este implicat însă în producerea ***cancerului gastric***, după cum atestă studii epidemiologice care asociază această maladie cu dieta excesiv de sărată (cauză de atrofie gastrică) şi săracă în fructe proaspete (vitaminele antioxidante au rol protector).
- ***Fumatul*** predispune atât la boala ulceroasă, cât şi la dezvoltarea unui cancer gastric. Se mai considera că fumatul întârzie vindecarea ulcerelor gastrice şi duodenale.

Clinica bolii ulceroase

a) În ceea ce priveşte tabloul clinic al **ulcerelor primare** se discută despre sindromul funcţional digestiv şi/sau complicaţiile revelatoare.

Sindromul funcţional digestiv cuprinde ***durerea abdominală recurentă*** şi ***vărsăturile***.

Şi aici vârsta pacienţilor joacă un rol esenţial.

La copilul mic simptomatologia este dominată de ***varsaturi;*** acestea pot apărea în legătură cu alimentaţia şi se însoţesc de agitaţie, plânset şi pot determina anorexie şi hipotrofie ponderala. Vărsăturile sunt cvasiconstante înaintea vârstei de 3 şi chiar 6 ani.

Durerea abdominală reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă a ulcerului peptic primar, dar nu poate fi identificată cu certitudine decât după vârsta de 3 ani.

Durerea abdominală este în general difuză, uneori epigastrică sau periombilicală, în orice caz dificil de localizat, mai ales la copiii sub 6 ani; peste această vârstă copilul poate identifica destul de bine sediul suferinţei.

Descrierea clasică este de durere nocturnă care trezeşte copilul din somn, este intensificată de ingestia de alimente (contrar simptomatologiei adultului) şi ameliorată de postul alimentar. Sugestivă este şi asocierea dintre vărsăturile cronice şi durerea localizată în abdomenul superior. Se notează perioade de exacerbare şi remisiune ale durerii cu durată variabilă, de la săptămâni la luni.

La vârsta şcolară şi în adolescenţă sindromul dureros este mai bine exprimat devenind asemănător cu cel al adultului.

● **Sediul** durerii este epigastric în 34-51% din cazuri; uneori se notează iradiere posterioară sau în bandă. O durere cu sediu atipic poate induce confuzii de diagnostic, mai ales dacă este vorba despre fosa iliacă dreaptă (apendicită, diverticul Meckel).

● **Orarul** durerii poate fi caracteristic (postprandial precoce fără crize nocturne sau, mai frecvent, postprandial tardiv şi/sau nocturn); această ultimă situaţie este mai sugestivă pentru boala peptică.

● **Tipul** durerii variază; uneori este vorba de crampe, senzaţie de tensiune abdominală, alteori de arsuri. Durerea poate fi calmată de ingestia de alimente sau de vărsătură dar mai puţin frecvent ca la adult.

● **Periodicitatea** durerii: există în general perioade de latenţă scurte (mai puţin de o lună); în puseul acut durerile apar o dată sau chiar şi de 2-3 ori pe zi, rareori mai des.

Vărsăturile*:* pot fi alimentare, bilioase sau pot îmbrăca aspectul de hematemeza. Sugestivă este apariţia nocturnă a acestora.

Ca **simptome de acompaniament** se notează: o scădere în greutate uneori importantă în cazurile cu istoric îndelungat de dureri abdominale şi vărsături, cefalee care poate chiar domina simptomatologia şi poate apare după ingestia de alimente, greaţă, pirozis (semn clinic al esofagitei asociate), balonări, plenitudine postprandială, saţietate precoce, regurgitaţii, eructaţii; s-au semnalat şi cazuri de pancreatită satelită. Printre tulburările de tranzit semnalate se remarcă constipaţia (mult mai frecvent întâlnită însă la adult) dar şi diareea persistentă.

Complicaţii revelatoare

● ***Perforaţia***: este menţionată ca o complicaţie extrem de rară a unui ulcer peptic primar la copil, mai frecvent întâlnită în localizarea ***duodenală*** a bolii; îmbracă aspectul unui abdomen acut

peritonitic, cu sindrom biologic inflamator şi prezenţa pneumoperitoneului la examenul radiologic. Poate fi obiectivată şi prin ultrasonografie.

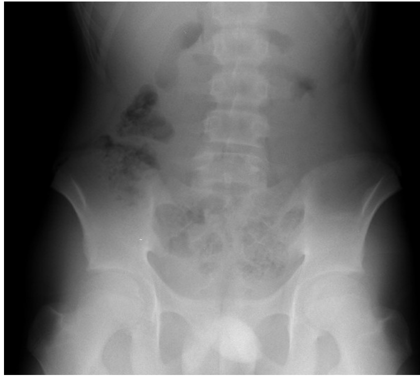


Fig. 1. Pneumoperitoneu

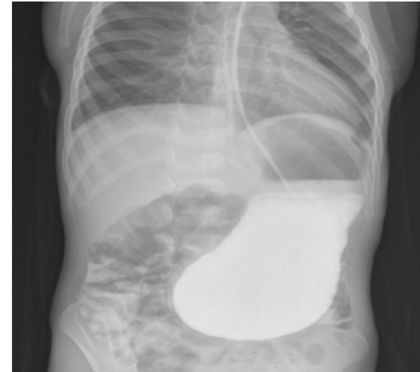


Fig. 2. Stenoză pilorică

(Col. Cl. V Pediatrie)

● ***Hemoragia digestivă***: este complicaţia revelatoare cel mai frecvent întâlnită, manifestată prin hematemeză şi mai rar prin melenă.

Examenul obiectiv va observa aspectul general al copilului, semnele vitale, frecvenţa cardiacă, pulsul, timpul de recolorare capilară, starea de hidratare, paloarea cutaneo-mucoasă fiind completat de examenul toracelui, al abdomenului şi tuşeul rectal. Ca teste de laborator sunt necesare hemoleucograma completă, numărătoarea de trombocite, dozarea electroliţilor, ureei, glicemiei, măsurarea timpului de protrombină şi a celui parţial de tromboplastină, determinarea grupului sanguin şi a Rh-ului, ASTRUP-ul, examenul de urină şi detectarea hemoragiilor oculte în scaun (la copiii cu hematemeză).

● ***Stenoza pilorică*:** ulcerul se poate complica cu o stenoza pilorică; aceasta se manifestă prin vărsături incoercibile, uneori cu caracter sanguinolent, asociate cu un sindrom de lupta dar fără a se putea identifica oliva pilorică. Complicaţia a fost descrisă mai frecvent în ***ulcerul gastric***.

b) clinica ulcerelor secundare: simptomatologia este în mod particular legată de vârstă.

În perioada ***neonatală*** complicaţiile revelatoare sunt pe departe cele mai frecvente, pe primul loc fiind situate atât perforaţia cât şi hemoragia digestivă.

Între ***o lună şi trei ani*** perforaţia şi/sau hematemeza/melena sunt de asemenea des semnalate dar apar şi manifestări de tipul vărsăturilor sau plânset după ingestia de alimente.

Între ***3 şi 6 ani*** durerile abdominale sunt mai bine exprimate, uneori nocturne, în timp ce în formele subacute vărsăturile sunt cvasiconstante.

Începând cu ***vârsta de 6-7*** ani perforaţia este rară, ulcerul debutează fie prin hematemeză sau un sindrom dureros aproape tipic dar, la această vârstă, proporţia ulcerelor secundare scade.

Diagnostic

Este vorba despre investigaţii care permit stabilirea existenţei şi localizării ulcerului (endoscopia digestivă superioară şi tranzitul baritat esogastroduodenal) şi despre investigaţii care ajută la stabilirea mecanismului etiopatogenic (evidenţierea infecţiei cu *Helicobacter pylori*, studiul secreţiei acide gastrice, dozarea gastrinemiei şi a pepsinogenului I seric).

a) Examenul radiologic

Diagnosticul bolii ulceroase s-a bazat mult timp pe datele radiologice. Acest examen nu mai prezintă astăzi interes datorită sensibilităţii sale reduse şi invazivităţii sale - fiind în momentul de faţă

aproape în totalitate înlocuit de endoscopie. Examenul radiologic îşi păstrează totuşi utilitatea în stenozele pilorice atipice ale copilului mare care pot masca un ulcer bulbar.

Semnul radiologic ***direct*** este reprezentat de ***nişă***, situată pe mica curbură în UG primar; craterul prezintă de obicei margini abrupte, iar dacă este de dimensiuni mari se poate umple în totalitate cu bariu; un alt semn important este convergenţa pliurilor mucoasei. În UD semnul cel mai important rămâne de asemenea ***nişa***, alaturi de ***semne indirecte*** ca edemul mucoasei, deformarea bulbului etc.

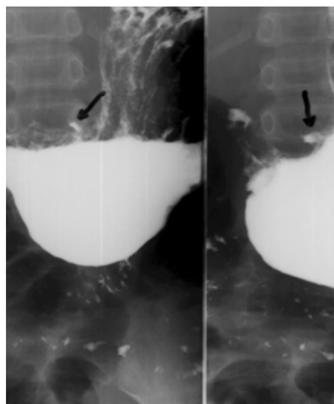


Fig. 3. Nişă gastrică

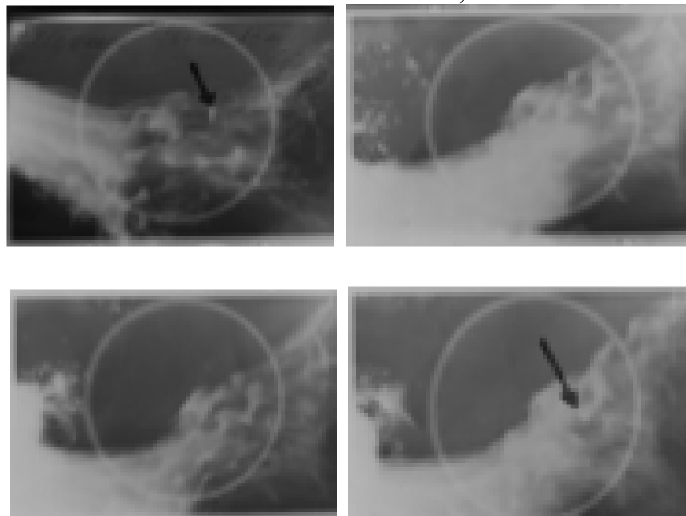


Fig. 4. Nişă bulbară

b) endoscopia digestivă superioară reprezintă în momentul de faţă standardul de aur în diagnosticul ulcerului; este sigură şi eficientă, sensibilă şi specifică, permiţând localizarea ulcerului, stadiul de evoluţie al nişei, caracterul benign/malign al acesteia, evidenţierea leziunilor asociate şi prelevarea de biopsii pentru *H. pylori.*

Forma ulcerului este rotundă sau ovalară; se mai descriu ulcere lineare sau de tip salami. Baza ulcerului poate fi de culoare gri-roşcat, uşor neregulată (ţesut de granulaţie) dar poate fi şi albă, netedă indicând faptul că este alcătuită mai ales din ţesut muscular cu puţin ţesut de granulaţie.

Baza ulcerului poate fi reprezentată şi de pancreas sau ficat (în cazul ulcerelor penetrante); de asemenea se pot vizualiza sufuziuni hemoragice sau artere erodate.

Ca leziuni de însoţire se notează gastrita cronică şi ca aspect particular asociat infecţiei Helicobacter pylori, gastrita nodulară antrală.

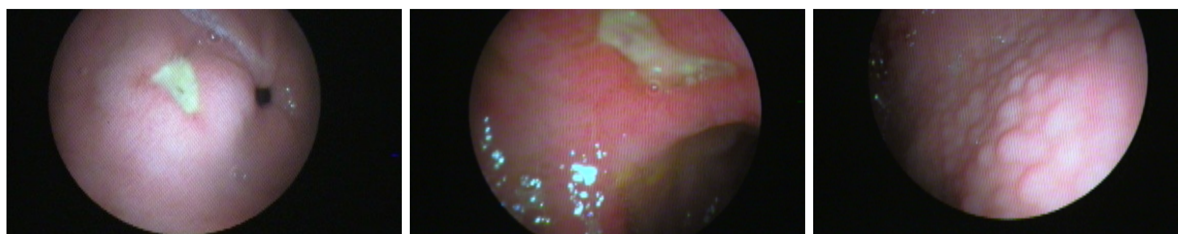


Fig.5. UG; UD; Gastrita nodulară antrală (Col. Cl. V Pediatrie)

c) Diagnosticul infecţiei cu *Helicobacter pylori*

Testul PCR (polymerase chain reaction) se poate efectua pe fragmentele de biopsie gastrică; poate detecta ADN-ul bacterian în sucul gastric, materii fecale, placă dentară, salivă şi apă.

Tabel 2. Teste diagnostice pentru Helicobacter pylori

Test	***Sensibilitate(%)***	***Specificitate(%)***	***Utilitate***
Metode invazive			
Endoscopie plus biopsie			Strategia diagnostică de preferat la copii cu dureri persistente sau severe la nivelul abdomenului superior
Histologie	> 95	98	Sensibilitate redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut
Activitatea Ureazei	93 - 97	> 95	Sensibilitate redusă de IPP, antibiotice, compuşi care conţin bismut şi o sângerare activă
Cultura	90-95	100	Necesită mijloace tehnice deosebite
Metode neinvazive			
Serologia pentru imunoglobulina G	85	79	Sensibilitatea şi specificitatea variază mult; rezultatele pozitive pot persista câteva luni după eradicare
			Siguranţa la copii nu e validată; nerecomandabil
Testul respirator cu uree marcată	95 - 100	91 - 98	Necesită echipamente specializate; sensibilitatea este redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut; test cert pentru verificarea eradicării
			Cel mai sigur test neinvaziv la copii dar cu procente ridicate fals-pozitive la copiii sub 6 ani comparativ cu cei de vârstă şcolară şi adolescenţi
Antigenul *H. pylori* în scaun	91 - 98	94 - 99	Sensibilitatea este redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut
			Uşor de practicat independent de vârstă; posibilă alternativă la testul repirator cu uree; testul anticorpilor monoclonali este mai sigur

Testul salivar a fost raportat ca având sensibilitate 93% şi specificitate 82% la copil; reprezintă o perspectivă interesantă dar este încă în curs de evaluare în pediatrie.

Diagnostic diferenţial: - esofagita, refluxul gastroesofagian
- gastrita autoimună, gastrita cu eozinofile
- pancreatita, pseudochistul de pancreas
- litiaza veziculară, colecistita acută
- gastroenterita acută, apendicita acută, invaginaţia intestinală
- boala Crohn
- pneumonia, pielonefrita.

Tratament

Boala ulceroasă primară a copilului beneficiază de dietoterapie, tratament medical şi chirurgical.

a) dieta

În trecut, regimul dietetic în boala peptică se baza pe alimente care neutralizau secreţia acidă gastrică (laptele) precum şi pe evitarea mâncărurilor condimentate, a fumatului, alcoolului şi consumului de cafea; aceste ultime recomandări se menţin în actualitate. ***Dieta liberă*** este astăzi în general acceptată; se preferă un conţinut mai mare de fibre (care vor lega acizii biliari) şi de acizi graşi esenţiali (precursori ai prostaglandinelor). Sucurile anumitor fructe şi unele produse lactate ar putea avea modeste efecte bacteriostatice asupra *H.pylori.*

b) tratamentul medical include terapia de eradicare a *H.Pylori* şi tratamentul non-antibacterian

Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori

Recomandari ferme:
- pacienţi cu ulcer obiectivat endoscopic (adulţi şi copii)
- limfoame de tip MALT; gastrita atrofică demonstrate histologic
- după cura chirurgicală a unui cancer gastric
- rude de gradul I ale pacienţilor cu cancer gastric

- copii cu istoric familial de ulcer sau cancer gastric (dupa investigare)
- copii şi adulţi cu anemie feriprivă de etiologie inexplicabilă refractară la tratament

Indicaţii relative:

- copiii din ţări în curs de dezvoltare care prezintă asociere între diareea cronică, hipotrofia staturală şi prezenţa *H pylori*
- sunt de asemenea autori care recomandă tratarea acestei infecţii dacă este diagnosticată întâmplător dar nu şi efectuarea screening-ului de rutină la copii

Menţionăm că deşi nu s-a putut stabili o legatură clară de cauzalitate între infecţia cu *H pylori* şi abdomenul dureros recurent la copil (cu excepţia cazurilor de ulcer), tendinţa clinicienilor este de a trata această infecţie.

Actualmente există triple şi chiar cvadruple terapii bazate fie pe IPP, fie pe săruri de bismut asociate cu două din următoarele antibiotice: amoxicilină (A), macrolide (MaC) (claritromicina, azitromicina) şi nitroimidazoli (N) (metronidazol sau tinidazol).

Posologie:
• omeprazol 0,7 - 3,3 mg/kg/zi p.o. (1 mg/kg/zi p.o./i.v.)
• lansoprazol 1 mg/kg/zi p.o. (0,8-1,6 mg/kg/zi i.v.)
• esomeprazol 10-20 mg/zi p.o.
• pantoprazol 20-40 mg/zi p.o.
• subcitrat de Bi 120 mg x 2/zi sau 240 mg x 2/zi (> 10 ani) p.o.
• amoxicilină 50 mg/kg/zi în 2-3 prize (max. 2 g/zi) p.o.
• metronidazol 15-30 mg/kg/zi în 2-4 prize (max. 1 g/zi) p.o.
• claritromicină 15 mg/kg/zi în 2 prize (max. 500 mg/zi) p.o.

Scheme triple bazate pe IPP:

• omeprazol-claritromicină-amoxicilină (IPP-MacA)
• omeprazol – claritromicină – metronidazol (IPP-MacN)
• omeprazol – amoxicilină – metronidazol (IPP-AN) [*]

Scheme triple bazate pe saruri de Bi:

• bismut – metronidazol – tetraciclină (Bi-NT) [**]
• bismut – metronidazol – amoxicilină (Bi-AN)
• bismut – claritromicină – metronidazol (Bi-MAcN)

Scheme cvadruple:

• IPP-Mac-AN
• IPP-AN-furazolidon
• antiH2-AN-furazolidon

Schemele IPP-MacA (1-2 saptămâni), IPP-MacN sau Bi-AN(2 săptămâni) sunt cele mai eficiente opţiuni pentru eradicarea infecţiei la copiii din ţările dezvoltate. Având în vedere că nu există încă consensuri clare pentru tratamentul *H.pylori* la copii terapia va fi adaptată în funcţie de vârsta acestora şi de rezistenţa la diversele antibiotice raportată pentru regiunea respectivă.

Tratamentul non-antibacterian

Acesta se adresează ulcerelor *H.pylori* negative şi include următoarele grupe de medicamente:
- inhibitorii de pompă protonică
- inhibitorii de H_2 receptori
- antiacidele
- prostaglandinele
- sucralfatul

Deoarece eradicarea *H.pylori* diminuă semnificativ rata de recidivă a ulcerelor, inhibitorii de H2 receptori nu mai sunt recomandaţi în tratamentul bolii peptice primare unde primează tratamentul

[*] rezistenţă mai mare în rândul populaţiei de sex feminin datorită utilizării metronidazolului în afecţiuni ginecologice sau boli diareice precum şi datorită tratarii exhaustive a lambliazei cu acest antibiotic (România)
[**] tetraciclina este contraindicată la copiii sub 12 ani;

antibacterian. Ei îşi păstrează însă un loc în boala de reflux, în prevenirea şi tratamentul ulcerului de stres şi a hemoragiei gastrointestinale.

* ***inhibitorii de H_2 receptori***: cap de serie a fost cimetidina, urmată de ranitidină şi mai nou, famotidină şi nizatidină.

Posologie:

• cimetidină 20-40mg/kg/zi în 4 prize p.o. (max. 1600 mg/zi)
• ranitidină 5-10 mg/kg/zi în 2 prize p.o. (2-4 mg/kg/zi i.v.)
• famotidină 0,5-1(1,5) mg/kg/zi în 2 prize p.o. (max. 40 mg/zi), 1-2 mg/kg/zi i.v.
• nizatidină 2,5-5 mg/kg/zi <12 ani, 150 mg x 2/zi > 12 ani p.o., 2-4 mg/kg/zi i.v.

* ***Antiacidele***: hidroxidul de aluminiu şi magneziu (Maalox^R) neutralizează aciditatea gastrică, creşte nivelul pH-ului şi ameliorează simptomatologia dureroasă. Doza pediatrică recomandată este de 5-15 ml (1 ml/kg) sau 1-2tb./per os la 1-3 ore postprandial şi la culcare; formele lichide sunt preferate mai ales la copiii sub doi ani.

* ***Prostaglandinele:*** cel mai studiat preparat la ora actuală rămâne misoprostolul, un analog de PGE_1. Acesta îşi găseşte utilitatea în special în prevenirea şi tratamentul ulcerului gastric indus de AINS; preparatul pare superior ranitidinei şi similar ca şi eficacitate cu omeprazolul. Un studiu retrospectiv efectuat la copii sugerează o valoare profilactică similară dar se impune existenţa unor date suplimentare.

* ***Sucralfatul*****:** acţionează ca o barieră împotriva retrodifuziunii acidului, pepsinei şi sărurilor biliare. De asemenea, inhibă legarea pepsinei de proteinele existente la nivelul leziunii ulceroase şi absoarbe sărurile biliare libere. Doza pediatrică este 40-80 mg/kg/zi p.o. în patru prize sau 0,5 g la 6 ore pentru copii cu greutate mai mică de 10 kg şi 1 g la 6 ore pentru cei cu greutate mai mare de 10 kg; există însă autori care afirmă că siguranţa şi eficacitatea utilizării acestui preparat la copii este insuficient studiată.

c) tratamentul chirurgical: Indicaţiile tratamentului chirurgical în boala ulceroasă a copilului sunt: hemoragia masivă, perforaţia, stenoza pilorică (complicaţie rară ce apare mai ales în cazul ulcerelor pilorice sau prepilorice recidivante) şi eşecul tratamentului medical.

Tehnicile conservatoare cu rezecţii limitate (antrectomie), excizia leziunii cu piloroplastie şi chiar sutura simplă sau cu patch a unei perforaţii -protejate de o vagotomie tronculară sau proximală- sunt recomandate actualmente de majoritatea specialiştilor. Complicaţiile postoperatorii includ: recurenţa ulcerului, sindroamele de ansă aferentă, gastropatia de reflux biliar, diareea postvagotomie, anemie megaloblastică secundară malabsorbţiei vitaminei B12 (în cazurile de gastrectomie totală).

d) tratamentul complicaţiilor

Hemoragia digestivă superioară**:**

Tratamentul medical:

- resuscitarea pacientului
- măsurile generale:
- poziţie Trendelenburg

o plasma-expanderi
o sondă nazogastrică
o hemostatice
o transfuzie de sânge
o antiH2/IPP i.v. (bolus sau perfuzie)
o hemostaza endoscopică: metode termice/non-termice

Metodele non-termice sunt reprezentate de tehnicile de injectare ale diferitelor substanţe (epinefrină, polidocanol, alcool 98%, glucoză hipertonă 30-40%) şi aplicarea de miniclipuri. Metodele termice includ fotocoagularea laser, termocoagularea de contact şi electrocoagularea cu plasmă argon.

Perforaţia va fi tratată prin sutură (eventual piloroplastica) cu patch omental (patch-ul Graham) şi tratament medical ulterior. În unele cazuri poate fi necesară vagotomia cu piloroplastie; rar antrectomie cu vagotomie proximală.

Stenoza pilorică necesită tratament medical ce asociază antisecretorii cu aspiraţie şi nutriţie parenterală totală cu corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice; ulterior se pot practica dilatare progresiva cu balonaş, piloromiotomie endoscopică, laparoscopică sau deschisă şi mai rar antrectomie plus vagotomie tronculară sau selectivă cu gastroduodenostomie sau gastrojejunostomie. Pentru piloroplastie tehnica Ramstedt, care implică doar incizia stratului muscular cu conservarea mucoasei, este preferată în prezent variantei clasice Heinecke-Mikulicz.

Tratamentul ulcerului secundar

- ***Ulcerul de stres***: antiH_2/IPP, sucralfat
- ***Ulcerul medicamentos***: prostaglandine de sinteză

*cercetările recente demonstrează superioritatea omeprazolului faţă de prostaglandine /ranitidină

- ***Ulcerul produs de agenţi corozivi***: antibioterapie, corticoterapie şi administrarea de antiacide; provocarea vărsăturilor şi lavajul gastric trebuie evitate pentru a preveni apariţia unor noi leziuni esofagiene.

Evoluție. Prognostic:

În ***boala ulceroasă primară*** evoluţia este grevată de perioade simptomatice, de activitate, care alternează cu perioade de acalmie. Eradicarea *H.pylori* a modificat evoluţia naturală a ulcerului şi este esenţială pentru un prognostic favorabil. Cercetările începute în urmă cu peste un deceniu pentru realizarea unui ***vaccin***, deşi susţinute de studii pe animale, nu au furnizat încă un rezultat definitiv. La ora actuală se află în faza a doua de testare clinică un nou vaccin intramuscular ce include cagA, vacA şi proteina activatoare a neutrofilelor (NAP). Identificarea grupelor de risc major cărora li s-ar putea adresa acest vaccin şi utilizarea sa pe scară largă, mai ales în ţările în curs de dezvoltare, ar putea contribui pe viitor la scăderea incidenţei bolii peptice şi a cancerului gastric pe plan mondial.

Prognosticul ***ulcerului secundar*** este condiţionat de afecţiunea cauzatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Angel CA: Peptic Ulcer, Surgical Treatment. eMedicine jan 2010. http.//emedicine.medscape.com /article-939044
2. Bourke B, Ceponis P, Chiba N et al: Update of the approach to Helicobacter pylori in childhood and adolescents. An evidence-based evaluation. Can J Gastroenterol 2005, 19: 399-408
3. Burlea M.: Helicobacter pylori în patologia gastroduodenală la copil. Editura „Făt-Frumos", Bucureşti, 1997
4. De Korwin JD: Advantages and limitations of diagnostic methods for H pylori infection.Gastroenterol Clin Biol 2003, 27:380-390
5. Hsu HY, Chang MH, Wang TH et al: Acute duodenal ulcer. Arch Dis Child 1989, 64:774-779
6. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzan van Zanten et al: Canadian Helicobacter Study Consens Conference: Update of the management of Helicobacter pylori - an evidence based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes în patients evaluated for Helicobacter pylori infection. Can J Gastroenterol 2004, 18: 547-554
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al: Current Concepts în the Management of Helico-bacter pylori Infection – The Maastricht III Consensus Report, Gut 2007, 56: 772-781
8. Megraud F, Lehours P: Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility. Am J Microbiol 2007, 20: 280-332
9. Messer J, Reitman D, Sacks RS et al: Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1983, 309:21-24
10. Newman LJ, Yu WY, Halada M et al: Peptic ulcer în children Aspirin induced. NT State J Med 1981, 89: 1199-1101

11. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A et al: Stress ulcer, gastritis and gastrointestinal bleeding prophylaxis în critically ill pediatric patients: a systematic review. Ped Crit Care Med 2010, 11:124-132
12. Rowland M, Bourke B, Drumm B: Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. în Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ et al, Pediatric Gastrointestinal Disease, Vth Edition, BC Decker Inc, Hamilton Ontario, 2008:139-164
13. Sultan M,Buk Li: Helicobacter pylori infection. eMedicine Apr.2010: http://emedicine. medscape.com/article-929452
14. Sultan M, Buk Li, Shash A: Peptic ulcer disease, eMedicine Nov.2009: http://emedicine. medscape.com/article-932308
15. Tri H Le, Fantry GD: Peptic ulcer disease, eMedicine Dec.2009: http://emedicine. med-scape.com/article-181753

VIII.12. DIAREEA ACUTĂ CU ȘI FĂRĂ SINDROM DE DESHIDRATARE

N. NISTOR

Diareea acută este cea mai frecventă boală gastrointestinală a sugarului şi copilului mic. Ea este definită ca o creştere a numărului de scaune, cu scăderea consistenţei lor, ca urmare a perturbării transportului apei şi electroliţilor la nivelul lumenului gastrointestinal şi accelerării tranzitului.

Etiologie

Toţi agenţii etiologici bacterieni ai diareilor se transmit pe cale fecal-orală, dar este posibilă transmiterea şi prin alimente sau apă contaminată precum şi transmiterea directă de la om la om. Diareile cu Salmonella, Shigella, Giardia survin epidemic, în timp ce diareile virale (rotavirus,calcivirus sau astrovirus) apar endemic, în funcţie de expunere.

I. Factorii favorizanţi:

- de mediu:
  - o igienă defectuoasă
  - o spitalizări repetate
  - o frecventarea prematură a colectivităţilor
  - o sezonul cald
  - o călătoriile
- dependenţi de vârstă
  - o sugarul sub 3 luni
  - o prematuritate
  - o apărare imunitară incompletă
  - o diateze exudative
  - o toleranţă digestivă limitată
- bariera de apărare a mucoasei intestinale.Pentru a produce diaree, agentul patogen trebuie să depăşească diferite bariere ale organismului gazdă şi să înfrângă mecanismele de apărare pe care acestea le includ:
  - o aciditate gastrică
  - o imunitate locală intestinală care include secreţia locală de IgA secretor
  - o motilitatea intestinală
  - o secreţia de mucus
  - o microflora saprofită intestinală.

Interacţiunea dintre aceşti factori individuali şi virulenţa germenilor determină tabloul clinic şi severitatea diareei.

II. Factori determinanţi:

1.Cauze infecţioase

- virusuri
  - o rotavirusul este cel mai frecvent implicat, fiind responsabil de 25% dintre cazurile de diaree acută, inclusiv cazurile asociate cu deshidratare acută
  - o calcivirusul
  - o astrovirusul
  - o adenovirusul enteric
  - o Norwalk-like virusul
- bacterii enteropatogene:

o E. coli enterotoxigen se consideră în prezent că este cauza principală a diareelor acute ale sugarului. Se cunosc 5 tipuri de E. coli care sunt incriminate în producerea diareei la sugar:

- enteropatogen
- enterotoxigen
- enteroinvaziv
- enterohemoragic
- enteroadeziv

E. coli enterohemoragic, serotipul O157 H7, este cea mai frecventă cauză a colitei hemoragice şi a fost întâlnit şi în prodroamele cu scaune sanguinolente din sindromul hemolitic uremic.

Enterotoxina E. coli conţine o fracţiune termolabilă şi una termostabilă.

Fracţiunea termolabilă:

- are greutate moleculară mare şi este foarte asemănătoare cu toxina holerică
- se fixează pe gangliozidele GM1 din pereţii enterocitului
- stimulează secreţia de lichid izotonic în lumenul intestinal
- este antigenică.

Fracţiunea termostabilă:

- are greutate moleculară mică
- se fixează pe enterocit
- stimulează adenilciclaza şi duce la acumularea de AMPC în intestin
- efectele sale sunt limitate în timp
- este foarte slab antigenică.

Toxina termolabilă blochează absorbţia de Na^+ şi Cl^- de către vilozităţile intestinale şi, în acelaşi timp, antrenează secreţia de Cl^- şi HCO_3^- de către celulele criptice. Acelaşi efect asupra celulelor vilozitare îl are şi toxina termostabilă şi acţiunea ei explică pierderile mari de lichid din această infecţie.

- Salmonella netiphyca reprezintă, ca frecvenţă, a doua cauză a diareei bacteriene la sugarii < 6 luni;
- Shigella este implicată mai frecvent la copilul > 6 luni
- Campylobacter jejuni
- Yersinia enterocolitica
- Clostridium difficile implicat în diareele survenite după antibioterapie prelungită orală
- Vibrio parahemoliticus
- Stafilococul auriu
- Clostridium perfringens
- Vibrionul holeric
- Kelbsiella

- Paraziţi:

o Giardia lamblia (mai ales în colectivităţi)

o Cryptosporidium produce diaree severă şi prelungită la copiii cu imunodeficienţă (SIDA)

2.Cauze neinfecţioase:

- greşeli alimentare:

o cantitative: supra sau subalimentaţie

o calitative: diluţii necorespunzătoare, diversificare incorectă, alimente necorespunzătoare calitativ

- medicamente: antibiotice oral (ampicilină, tetraciclină), preparate de fier, laxative
- alergeni: intoleranţă la proteinele laptelui de vacă, ou, soia
- malnutriţie
- deficite imune
- deficit de zinc.

Mecanismele diareei infecţioase

În patogeneza ei se disting trei etape:

- aderarea agentului patogen la epiteliu
- multiplicarea sa
- şi exercitarea acţiunii nocive asupra epiteliului.

Însă, în funcţie de agentul enteropatogen, există diferite particularităţi în producerea diareei.

Virusurile enteropatogene

Rotavirusul, după o incubaţie de 48-72 ore, invadează epiteliul vilozităţilor mucoasei intestinului subţire. Invazia virală determină scăderea numărului de celule mature de absorbţie, având consecinţă un răspuns proliferativ la nivelul criptelor, de unde marginea epiteliului începe să fie repopulată cu celule nediferenţiate care au fost invadate de virus. Aceasta determină scăderea activităţii dizaharidazelor şi afectarea funcţiei de absorbţie intestinală, rezultând diaree.

Diareea cu rotavirus are frecvenţa maximă între 4-24 luni, fiind neobişnuită la nou-născuţi şi este autolimitată.

Bacteriile enteropatogene determină diaree prin 4 mecanisme (tabel I).

Tabel I. Clasificarea bacteriilor enteropatogene în funcţie de mecanismul de acţiune

Mecanism invaziv	Mecanism citotoxic	Mecanism toxigenic	Mecanism prin aderenţă
Shigella	Shigella	Shigella	E. coli enteropatogenic
Salmonella	E. coli enteropatogen	E. coli enterotoxigen	E. coli enterotohemoragic
E. coli enteroinvaziv	E. coli enterotohemoragic	Yersinia enterocolitica	
Yersinia enterocolitica	Clostridium difficile	Pseudomonas aeruginosa	
Campylobacter		Vibrio cholerae	
Vibrio parahemoliticus			

Se observă că un singur agent patogen poate acţiona prin două sau mai mecanisme (ex. Shigella).

1.Mecanismul invaziv

Germenii, după infecţie, proliferează în lumenul intestinal şi eventual, colonizează şi colonul. Apoi, germenii aderă la mucoasa intestinală, această aderenţă fiind favorizată de chemotaxis, adeziune specifică bacteriană, sau prin structuri specifice ataşate (pili sau fimbrii). După aderare, urmează invazia mucoasei intestinale printr-un proces de endocitoză la polul apical. Germenii se multiplică în enterocit şi determină apariţia unei inflamaţii acute la nivelul mucoasei care poate evolua până la ulceraţie. Prin eliminarea unor substanţe vasoactive, la nivelul mucoasei intestinale apare hiperemie, edem, ulceraţie şi exudat intraluminal.

2.Mecanismul citotoxic

Unele bacterii eliberează citotoxine care afectează sau chiar produc moartea celulei. Dintre acestea cel mai tipic agent este Shigella care secretă o citotoxină numită Shiga-toxina VT1 sau verotoxina, un inhibitor puternic al sintezei de proteine, cu acţiune neurotoxică, care explică apariţia convulsiilor la debutul unei diarei cu acest microb. Ea acţionează asupra unor mediatori ai inflamaţiei.

Tot prin mecanism citotoxic acţionează şi Clostridium difficile care determină pericolul colonizării intestinului după tratamente îndelungate cu antibiotice orale.

3.Mecanismul toxigenic

Iniţial, germenii colonizează epiteliul, aderă cu pilii la nivelul mucoasei intestinale dar fără a produce o alterare histologică şi secretă enterotoxine care se leagă de un receptor specific la nivelul enterocitului, activează adenilciclaza, creşte conţinutul intracelular de AMP_c la nivelul celulelor criptice, care are drept consecinţă stimularea secreţiei de clor prin activarea canalului de clor (CFTR),

iar la nivelul celulelor vilozitare determină scăderea absorbţiei de NaCl. Ca urmare creşte mult secreţia activă de apă şi electroliţi în intestin, apărând diaree apoasă şi risc de deshidratare. Cel mai tipic astfel de mecanism toxigenic îl determină toxina holerică, dar şi E. coli enterotoxigen, la care fracţiunea termostabilă a toxinei se leagă reversibil de un receptor de pe mucoasa intestinului subţire şi gros, determinând secreţia activă şi abundentă de apă şi electroliţi la nivelul lumenului intestinal cu apariţia diareei secretorii. Este păstrată însă capacitatea de reabsorbţie pentru apă şi electroliţi, încât este posibilă rehidratarea orală cu Gesol.

4. Mecanismul prin aderenţă

Este realizat tipic de E. coli enteropatogen, când germenele aderă la suprafaţa mucoasei intestinului subţire sau colonului, realizând o disoluţie a glicocalixului şi aplatizarea vilozităţilor, apoi pătrunde în membrana enterocitului şi afectează marginea în perie şi scade capacitatea de absorbţie efectivă a acestei suprafeţe, apărând scaune apoase fără reacţie celulară.

Mecanismul diareei parazitare nu este bine precizat. Despre Giardia lamblia se presupune că:

- acţionează ca o membrană împiedicând absorbţia;
- produce injurie directă la nivelul mucoasei, accelerându-i turnoverul;
- eliberează exotoxine parazitare;
- determină, de asemenea, o reacţie imunologică împotriva gazdei;
- şi alterează mobilitatea intestinală.

Fiziopatologia diareei acute

Agenţii enteropatogeni determină accelerarea peristatismului intestinal prin acţiunea prostaglandinelor, care limitează absorbţia apei şi electroliţilor din lumen şi permite grăbirea tranzitului. Este interferată capacitatea de absorbţie a intestinului, dar şi cea de transport celular activ pentru apă şi Na. Ca urmare, creşte secreţia activă de apă şi Na în lumen care asociată cu accelerarea peristatismului determină apariţia de scaune mai frecvente şi mai lichide. Lichidele pierdute sunt izotonice. Este perturbată şi digestia, în special a lactozei, în diaree scăzând activitatea dizaharidazelor intestinale situate la nivelul marginii în perie. Se acumulează în lumen molecule neabsorbite, osmotic active, care accentuează pierderile de apă şi electroliţi, rezultând diaree osmotică.

Principalele consecinţe ale diareei acute sunt:

- deshidratarea (imediat)
- malnutriţie (tardiv, dacă diareea este trenantă).

Deshidratarea acută este mai precoce, mai frecventă şi mai gravă la sugar deoarece:

- sugarul are o pierdere insensibilă mai mare decât adultul, având o suprafaţă corporală mai mare dacă o raportăm la greutate;

- volumul mai mare al apei extracelulare faţă de adult, face ca sugarul să fie mult mai sensibil la pierderea de lichide;

- ca răspuns la infecţia intestinală, sugarul are o pierdere fecală de apă mai mare decât la vârstele mari, deoarece are un turnover intestinal zilnic mai rapid ca adultul şi o sensibilitate crescută la enterotoxine.

Tablou clinic

Diagnosticul de diaree acută, conform definiţiei bolii, nu se poate susţine înafara existenţei simptomului cardinal constând în apariţia de scaune frecvente, lichide (sau oricum de consistenţă modificată, cu elemente patologice: mucus, puroi, sânge), precum şi de volum mare.

Apariţia deshidratării acute plasează bolnavul în categoria diareilor grave. De regulă, debutul bolii este acut, modificarea consistenţei scaunelor fiind precedată de obicei de:

- stagnare ponderală
- anorexie
- vărsături.

Diareile infecţioase, în special cele cu germeni invazivi, se pot însoţi de febră. Tenesmele şi modificarea tonusului sfincterului anal sunt mai posibile în infecţia dizenterică (cu Shigella). Poate

apare şi eritem fesier datorită frecvenţei mai mari a scaunelor şi modificării pH-ului acestora. Uneori eliminarea scaunelor este precedată de colici abdominale, manifestate prin agitaţie.

Anamneza şi tabloul clinic pot sugera etiologia:

- diareea cu rotavirus este precedată de vărsături care durează 8-12 ore şi abia apoi apar scaunele diareice dar starea generală a copilului nu este sever influenţată, fiind sugestiv pentru această etiologie şi contextul epidemiologic de „diaree de iarnă";
- diareea cu E.coli enterotoxigen poate să nu se însoţească de febră, unicul simptom fiind scaunele numeroase (uneori > 20/zi), apoase, emise exploziv (aspect „holeriform") şi doar uneori pot apare greţuri, vărsături sau dureri abdominale, pentru suspiciunea acestei etiologii fiind importantă şi noţiunea de contact în cadrul unei colectivităţi de sugari;
- diareea cu germeni enteroinvazivi (Shigella, Salmonella, E. coli enteroinvaziv) debutează cu:

- febră
- alterarea rapidă şi severă a stării generale
- anorexie, uneori severă, încât împiedică rehidratarea orală.

În această situaţie scaunele au un aspect tipic: ele nu sunt întotdeauna foarte numeroase, dar conţin elementele patologice ca mucus, puroi, sânge şi sunt lipsite adesea de substanţă fecală („ca o spută").

Criteriul de gravitate a diareei acute este reprezentat de asocierea sindromului acut de deshidratare, ale cărui simptome sunt proporţionale cu cantitatea de apă pierdută:

- nedecelabile clinic (uneori prezintă sete, mucoase uscate), când pierderile însumează sub 5% din greutatea corporală, deci sub 50 ml/kg (deshidratare uşoară);
- deshidratare medie, când pierderile sunt între 5% (apariţia semnelor de deshidratare fiind mărturia depăşirii acestui prag) şi 10% (între 50-100 ml/kg):

- semne de deshidratare extracelulară
  - pliu cutanat leneş sau persistent;
  - globi oculari hipotoni;
  - fontanela anterioară deprimată;
  - tegumente uscate, marmorate;
  - oligurie sau anurie;
- semne de deshidratare extracelulară
  - sete vie;
  - febră;
  - semne neurologice (agitaţie, convulsii);
  - uscăciunea mucoaselor, aderenţa spatulei de limbă;

- deshidratare severă, când pierderile sunt peste 10% din greutatea corporală, deci peste 100 ml/kg:

- semne de deshidratare extracelulară, intracelulară sau mixtă;
- semne de şoc hipovolemic:
  - tahicardie;
  - puls slab sau chiar imperceptibil;
  - extremităţi reci, marmorate sau cianotice;
  - timp de recolorare capilară prelungit peste 3 secunde;
  - hipoTA;
- semne neurologice:
  - somnolenţă;
  - apatie;
  - modificări ale reflexelor.

Unii autori au propus evaluarea severităţii deshidratării pe baza unui scor ce include patru variabile cotate de la 0 la 2 puncte (tabel II)

Tabel II. Scor clinic de deshidratare (Goldman RD,2008)

Caracteristici	Scor 0	Scor 1	Scor 2
Starea generală	Normală	Sete,somnolenţă sau letargie ori dimpotrivă iritabilitate	Somnolenţă, obnubilare, transpiraţii± comă
Ochi	Normali	Uşor înfundaţi	Mult înfundaţi
Mucoasă linguală	Umedă	Lipicioasă	Uscată
Lacrimi	Prezente	Diminuate	Absente

Examenul de laborator

În diareile uşoare sau medii, de etiologie virală, hemoleucograma nu prezintă modificări sugestive, în schimb în diareile bacteriene cu germeni gram negativi se poate întâlni leucocitoză sau leucopenie cu devierea la stânga a formulei leucocitare.

Examenul scaunului va aprecia:
- volumul
- culoarea
- consistenţa
- prezenţa de mucus, sânge şi puroi.

Prin coprocitogramă se numără leucocitele pe câmpul microscopic, după amestecul unei mici cantităţi de scaun cu 1-2 picături de albastru de metilen. Leucocitele nu sunt prezente în scaun decât în infecţiile cu germeni enteroinvazivi (> 10 leucocite/câmp).

Examenul crucial rămâne coprocultura, dar de multe ori ea este negativă, deşi anamneza şi examenul clinic sugerează o etiologie bacteriană, pentru aceasta fiind invocate unele motive:
- începerea tratamentului antibiotic înainte de recoltarea coproculturii;
- însămânţarea tardivă pe medii de culturi, etc.

Pentru identificarea rotavirusurilor se utilizează microscopia cu imunofluorescenţă sau testul ELISA (kit rotazim).

Examenul coproparazitologic evidenţiază uneori Giardia lamblia, incriminată în unele diarei din colectivităţi.

În scaun se mai poate determina pH-ul, conţinutul în glucoză şi clor, care pot sugera uneori etiologia:

- dacă pH-ul < 5,5 şi conţinutul în glucoză este scăzut, se vor lua în considerare cauzele neinfecţioase de diaree (intoleranţa la dizaharide);

- pH-ul alcalin al scaunelor pledează pentru originea bacteriană a infecţiei digestive;

Pentru perturbările fiziopatologice, în funcţie de orientarea etiologică pot fi necesare şi alte examene. De exemplu, în suspiciunea de E. coli, trebuie efectuate Hb, numărătoarea trombocitelor, căutarea schizocitelor şi a semnelor de hemoliză intravasculară pentru depistarea unui sindrom hemolitic şi uremic. În caz de sindrom de deshidratare acută se vor căuta:
- semne de hemoconcentraţie: hemoleucogramă, hematocrit, proteinemie;
- semne de suferinţă renală: uree, creatinină;
- tulburări electrolitice: ionogramă serică, EKG, calcemie;
- tulburări ale echilibrului acido-bazic: Astrup, rezervă alcalină.

În funcţie de natremie, deshidratarea poate fi:
- izonatremică (Na seric = 130-150 mEq/l) – cea mai frecventă
- hiponatremică (Na seric < 130 mEq/l)
- hipernatremică (Na seric > 150 mEq/l).

Complicaţiile deshidratării

Principala complicaţie a unei deshidratări acute este şocul hipovolemic, care este o urgenţă vitală, ce necorectată, antrenează rapid o disfuncţie multiorganică. Complicaţiile renale sunt mai frecvent funcţionale decât organice (necroză tubulară, mai rar corticală), pentru care raporturile uree urinară/ uree plasmatică şi Na urinar/K urinar permit diferenţierea. Tromboza de venă renală este excepţională după vârsta de şase luni. Ea trebuie evocată în faţa unei hematurii asociată cu creşterea volumului unuia sau ambilor rinichi.Acidoza metabolică prin pierdere de bicarbonat şi potasiu prin scaunele diareice este frecventă. Atunci când este prezentă rabdomioliza, ea are cel mai adesea doar manifestare biologică şi evoluează spontan favorabil. Este posibilă şi o coagulare intravasculară diseminată care se încadrează de obicei în tabloul disfuncţiei multiviscerale. Complicaţiile neurologice sunt dominate de convulsii. Pe lângă tratamentul simptomatic cu diazepam, trebuie căutată o complicaţie subiacentă de tip hematom subdural sau tromboză venoasă cerebrală care pot necesita tratament specific.

Rar o deshidratare intracelulară se poate complica cu un hematom subdural. El se poate releva prin tulburări ale stării de conştienţă, convulsii, creşterea perimetrului cranian şi fontanela anterioară hipertensivă (paradoxal la un sugar deshidratat). Diagnosticul este confirmat prin ecografie Doppler transfontanelară şi uneori prin tomodensitometrie cerebrală. Apariţia unei tromboze venoase cerebrale sau a unei hemoragii intraparenchimatoase este o complicaţie foarte rară.Ele trebuie evocate în faţa unei anomalii neurologice care persistă după corecţia deshidratării.

Tratament

A) dietetic

Dieta clasică în diaree cuprindea patru etape: dieta hidrică, dieta de tranziţie alcătuită din vegetale antidiareice (cu mucilagiu de orez 5% sau supă de morcov 300-500‰ ori pulbere de roşcove 3-5% în cantitate de 150-180 ml/kg/zi dar care nu se mai utilizează actualmente în ţările dezvoltate din cauza aportului caloric şi proteic redus), realimentare şi revenirea la alimentaţia anterioară.

În prezent se indică parcurgerea doar a două etape.

a. dieta hidrică sau rehidratarea pacientului

b. realimentarea precoce

Este util ca realimentarea precoce sa se faca cu produse hipolactozate (mai ales în cazul etiologiei infectioase a bolii), cum ar fi Humana HN Prebiotik. Dupa rehidratare, pana la normalizarea scaunului (4-7 zile), se poate folosi acest produs ca dieta speciala, schema de preparare urmatoare:

- 3 lingurite (14 g) pulbere + 90 ml apa = 100 ml preparat
- 6 lingurite (30 g) pulbere + 75 ml apa = 100 g puree

(In cazul sugarilor cu teren atopic sau cu intoleranţa la lactoza, se folosesc formule speciale-Humana HA, SL-diluate)

I. Dieta hidrică sau rehidratarea

Analiza mai multor studii randomizate sau cvasirandomizate, a demonstrat că în majoritatea cazurilor de deshidratare uşoară şi medie trebuie utilizată calea orală de rehidratare.Contraindicaţiile rehidratării iniţiale pe cale orală sunt rare :

- tulburări ale stării de conştienţă de tip letargie, stupoare sau comă sau refuzul de a bea din cauza unei iritabilităţi extreme;
- suspiciunea unei afecţiuni chirurgicale;
- toate deshidratările grave > 10% asociate cu stare de şoc.

În afara acestor contraindicaţii trebuie utilizată calea orală , administrindu-se săruri de rehidratare orală (SRO), a caror compoziţie este apropiată celei recomandată de OMS şi ESPAGN. Ele permit aporturi de Na (49 mEq/l) şi de K (25 mEq/l) pentru o sarcină osmolară de aproximativ 300 mOsm/l. Cel mai popular în ţara noastră este GESOL (Glucoză, Electroliţi-Soluţie) care are următoarea compoziţie pentru un litru de apă fiartă:

3,5 g NaCl
2,5 g bicarbonat de Na
1,5 g KCl

20 g glucoză

Rehidratarea bolnavului se va realiza în două etape

1. prima etapă de 4 ore, când se înlocuiesc pierderile (deficitul) de lichide care se estimează conform tabelului III.

Tabel III. Estimarea deficitului de lichide (Fontaine O,2008).

Severitate	Sugar (<10kg)	Copil(>10 kg)
Deshidratare usoara	5% sau 50 ml/kg	3% sau 30 ml/kg
Deshidratare medie	10% sau 100 ml/kg	6% sau 60 ml/kg
Deshidratare severa	15% sau 150 ml/kg	9% sau 90 ml/kg

Sunt posibile două modalităţi de rehidratare orală:

- administrarea de mici cantităţi de exemplu câte 5 ml tot la 2-3 minute pentru a evita vărsăturile, apoi se creşte treptat cantitatea administrată. Cantităţile necesare de SRO sunt 50 ml/kg/4ore în deshidratarea uşoară şi 100 ml/kg/4 ore în cea medie.
- rehidratarea pe sondă nazogastrică, a cărei eficacitate pare identică cu cea de rehidratare intravenoasă.

Există consens ca la sugarii alimentaţi la sân să nu se întrerupă laptele matern în cursul rehidratării orale. Recent a fost demonstrat impactul pozitiv al suplimentării cu zinc în cursul episoadelor diareice cu deshidratare (Patel A.et al, 2009))

Un alt produs utilizabil în aceasta situatie este **Humana Elektrolyt Fenicul**- pentru sugari peste o luna, copii şi adulţi şi **Humana Elektrolyt Banane** –dupa luna 12, copii şi adulţi.

In cazul produsului **Humana Elektrolyt**, schema de rehidratare este urmatoarea:

Rehidratarea este pasul cel mai important în primele 6-12h cu **Humana Elektrolyt.**

- pentru sugari >1 luna se administrează 50-100 ml/kg
- pentru copii mici şi de vârsta scolara, se administrează 50-150 ml/kg
- pentru adulţi se administrează 20-40 ml/kg

2. Ulterior se trece la a II-a etapă, în următoarele 20 de ore, care are scopul de menţinere a hidratării,bolnavului administrându-i-se raţia de întreţinere pentru lichide care este asigurată prin realimentare şi soluţie GESOL şi care se estimează conform tabelui IV.

Tabel IV. Estimarea nevoilor de întreţinere (metoda Holliday-Segar).

Greutate	Nevoi pe 24 de ore	Nevoi pe oră
<10 kg	100 ml/kg/zi	4 ml/kg/oră
10-20 kg	1000 ml + 50 ml/kg/zi pentru fiecare kg >10 kg	40 ml +2 ml/kg/oră pentru fiecare kg >10 kg
>20 kg	150 ml + 20 ml/kg/zi pentru fiecare kg >20 kg	60 ml + 1 ml/kg/oră pentru fiecare kg >20 kg

Rehidratarea parenterală ar trebui utilizată doar când este contraindicată administrarea SRO. Dacă există semne de şoc hipovolemic, se indică a se administra ser fiziologic izoton (Na Cl 0,9%) sau Ringer lactat în bolus de 20 ml/kg. Bolusul de 20 ml/kg va fi repetat până la diminuarea tahicardiei, regresia marmorării, normalizarea tensiunii arteriale (dacă a existat hipotensiune) şi ameliorarea stării de conştienţă, încât uneori poate fi necesar un total de 40 ml/kg .Cel mai utilizat este serul fiziologic deşi soluţia Ringer lactat are avantajul de a limita acidoza hipercloremică secundară (Hubert P,2008).

Se utilizează soluţii de glucoză 5 sau 10%. Necesarul de Na este de 2-3 mEq/kg/zi iar de K de 2 mEq/Kg/zi. Pentru administrarea electroliţilor se utilizează cel mai adesea soluţii molare (conţin 1 mEq/ml): NaCl soluţie 58,5‰, KCl soluţie 74,5‰ (numai după reluarea diurezei) şi uneori Calciu gluconic 10% (0,5 mEq/ml). În special la sugarii cu distrofie şi rahitism în cursul deshidratărilor acute există un deficit de Mg de aceea e recomandat 1 mEq/Kg/zi de Mg însă după reluarea diurezei. Soluţia de sulfat de Mg 20% conţine 3 mEq de Mg/1 ml.

Pentru terapia acidozei metabolice se utilizează bicarbonat de Na 14‰ izotonă sau 42‰ hipertonă, ultima necesitând diluare în părţi egale cu glucoză 5% datorită riscului de hiperosmolaritate .

Calculul ritmului perfuziei intravenoase: nr. picături/minut= nr. ml soluţie de perfuzat x 20 / timpul de perfuzie (în minute). Însă acest ritm nu trebuie prescris pentru 24 de ore , ci el va fi ajustat frecvent în funcţie de regresia semnelor clinice, de persistenţa sau nu a scaunelor apoase şi a vărsăturilor, de evoluţia greutăţii şi de parametrii biologici

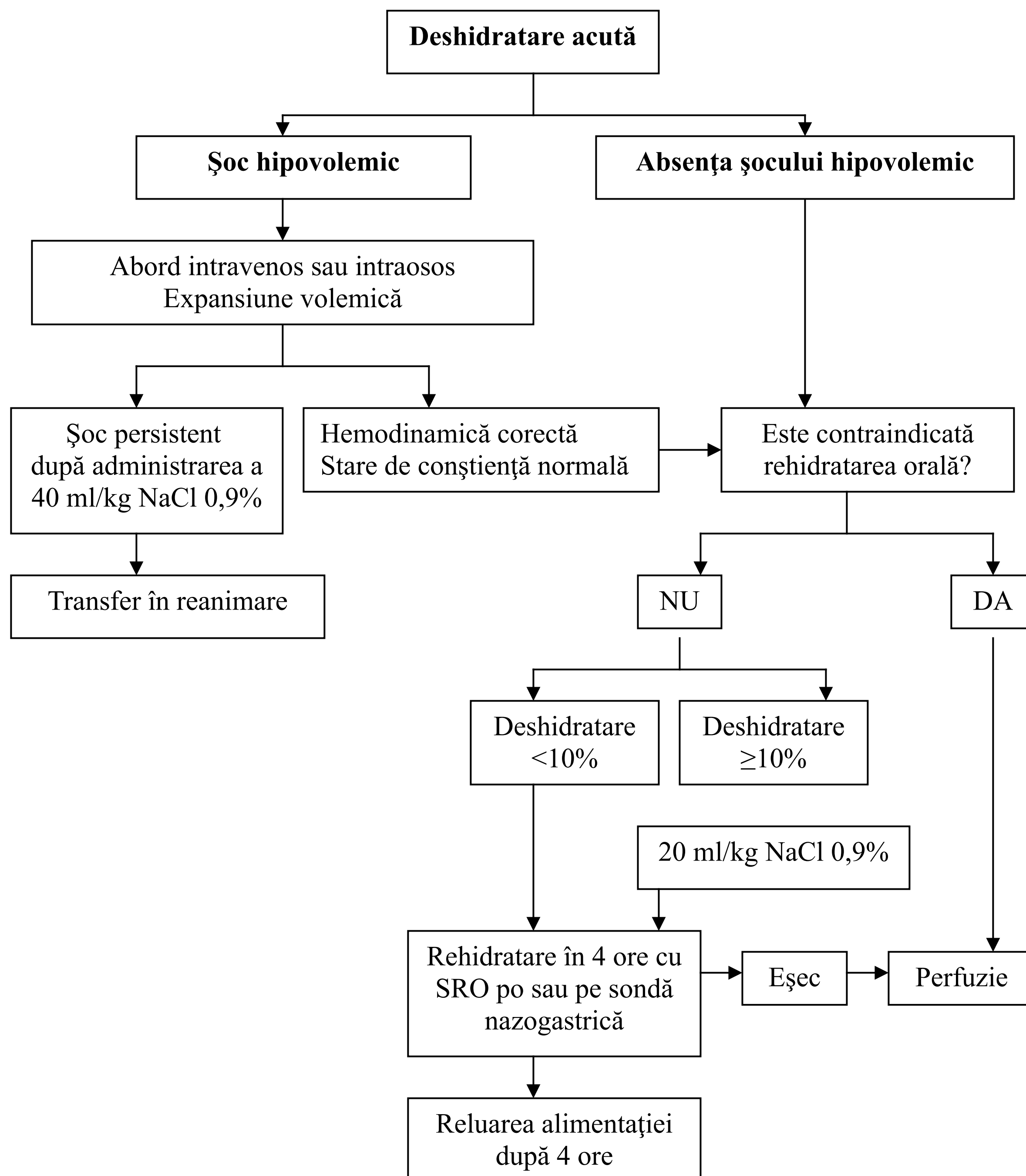


Fig. 1. Tratamentul deshidratării acute

*SRO=săruri de rehidratare orală

(Hubert P.Déshydratation aiguë du nourrisson.*Journal de pédiatrie et de puériculture* 2008;21: 124-132).

Tabel V. Ritmul rehidratării

I etapă : primele 8 ore	Administrarea a ½ din lichide: ½ din necesar + ½ din pierderi
a-II-a etapă: urmatoarele 16 ore	Administrarea restului de ½ din lichide: ½ necesar + ½ din pierderi

În deshidratările hiponatremice (Na <130 mEq/l), deficitul de Na calculat va fi înlocuit în 24 de ore dupa formula:Deficit de Na= (Na dorit-Na actual)x volumul de distribuţie (0,6)x G (kg).Exemplu: Na actual=123, G=10Kg.Deficitulde Na =(130-123)x0,6x10=42 mEq Na .

Deshidratările hipernatremice (> 150 mmol/l) şi comele hiperosmolare (glicemie >30 mmol/l şi osmolaritate >350 mOsm/Kg H_2O) sunt rare, dar au un risc particular de edem cerebral şi de convulsii în timpul rehidratării.În aceste situaţii de hipertonie plasmatică, creierul este capabil de a se proteja fabricând osmoli a căror eliminare este lentă . Aceasta este raţiunea pentru care recomandările actuale , în caz de natremie >150 mmol/l, sunt de corecţie progresivă a hiperosmolarităţii plasmatice.

Însă ori de câte ori este posibil trebuie utilizată calea de rehidratare orală.

II. Realimentarea pacientului

Trebuie să fie precoce (după primele 4 ore de rehidratare orală), fără dietă clasică cu vegetale antidiareice, pentru a evita malnutriţia.Ea se va face în funcţie de forma clinică de boală şi de alimentaţia anterioară.

a) **Diareea acută uşoară sau medie**

- la sugarii alimentaţi natural există două modalităţi:

o vor primi în continuare sân, atât în perioada de hidratare(primele 4 ore), cât şi în perioada de întreţinere a hidratării;

o după perioada de hidratare (după primele 4 ore) se face realimentarea cu sân, fie parţial crescând progresiv cantitatea la fiecare prânz şi completând până la cantitatea necesară de lichide cu GESOL,fie se dă cantitatea totală de lapte de mamă.

Se va suplimenta 50 ml GESOL pentru fiecare scaun modificat până la normalizare.

- **la sugarii eutrofici alimentaţi artificial** realimentarea se face progresiv cu laptele pe care îl primea anterior. Nu se administrează de rutină preparatele dietetice parţial sau total delactozate, deoarece intoleranţa tranzitorie la lactoză este rară. Dacă frecvenţa scaunelor creşte şi se suspicionează o intoleranţă la lactoză sau alergie la proteinele din laptele de vacă se preferă preparate dietetice sau hipoalergenice.

- **la sugarii sub vârsta de 3 luni, prematuri şi malnutriţi** se vor utiliza pentru realimentare preparate de lapte delactozate sau hipoalergenice.

Ex.de preparate dietetice:

- NAN, Morinaga (delactozate)
- Humana HN, Milupa HN 25 (hipolactozate)
- Hidrolizate de proteine (hipoalergenice): Humana HA1, Nutramigen, Progestimil, Alfare etc.

Înafară de prematuri şi malnutriţi, realimentarea cu preparate delactozate sau hipoalergenice mai este indicată la sugarii < 3-4 luni şi în diareile grave, mai ales cu germeni enteroinvazivi.

- la sugarii diversificaţi, cu vârsta > de 6 luni, realimentarea se va face:

o fie cu preparatul de lapte pe care-l primea anterior diareei, dar acesta se va introduce progresiv

o fie cu făinoase (orez sau griş fiert), cu brânză de vacă, supă de zarzavat cu orez, banană, măr ras, iar laptele se va introduce progresiv.

b) **În diareea acută gravă** realimentarea se va face cu preparate dietetice delactozate sau hipoalergenice, mai ales când a fost implicat un mecanism enteroinvaziv.

B. **Tratament medicamentos**

1.Tratament etiologic

Nu se recomandă tratament antibiotic de rutină pentru că multe diarei sunt virale iar în cazurile nedovedite bacteriologic se administrează antibiotice doar în unele situaţii:

- BDA cu mecanism enteroinvaziv pentru care pledează următoarele argumente: febră, colici abdominale, prezenţa în scaun de sânge, puroi ,evidenţierea de hemoragii oculte sau prezenţa de leucocite PMN în coprocitogramă
- tablou clinic sever: bacteriemie, sindrom toxiinfecţios
- sugari < 6 luni
- deficite imune
- diaree cu deshidratare severă
- malnutriţie cu sindrom de deshidratare

a) În diareea cu **Salmonella** : Ceftriaxonă 50 mg/kg/zi sau Cefotaxim 100 mg/kg/zi iar dacă febra şi diareea persistă după 3 zile se va folosi Ciprofloxacin 20 mg/kg/zi.

b) În diareea cu **Shigella** se poate începe cu Ampicilină 100 mg/kg/zi ,5 zile iar pentru suşele rezistente Ceftriaxonă sau Cefotaxim, 5 zile ori Ciprofloxacin sau Pefloxacin 15

mg/kg, doză unică (cură scurtă).

c) Diareea cu **Campylobacter jejuni** beneficiază de tratament cu Eritromicină 40 mg/kg/zi, 5-7 zile, iar ca alternativă se poate utiliza Ciprofloxacin sau Cefotaxim.

d) În diareea cu **Yersinia enterocolitica** ,doar în formele severe se poate utiliza Biseptol, Cefotaxim sau aminoglicozide.

e) În diareea cu **Clostridium dificile** se poate administra Vancomicină, Metronidazol sau chinolone.

2.Tratament patogenic

a) Agenţi adsorbanţi: Smecta (Diosmectita):

- 0-1 an: 1 plic/zi
- 1-3 ani: 2 plicuri/zi
- peste 3 ani: 3 plicuri/zi

b) Agenţi antisecretori intestinali: Hidrasec (Racecadotril) care este un inhibitor de enkefalinază, în doză de 6 mg/kg/zi (plicuri de 10,30 şi 100 mg).

c) Agenţii antiperistaltici de tip Loperamid nu se mai recomandă în prezent în diareea infecţioasă la sugar şi copil mic.

3. Tratament simptomatic:

- combaterea febrei prin metode fizice şi Paracetamol 50 mg/kg/zi în 4 prize
- combaterea vărsăturilor cu Metoclopramid 0,5 mg/kg/zi(atenţie la efecte adverse)
- combaterea meteorismului abdominal prin sondă de gaze sau repaus digestiv prin instituirea perfuziei i.v.
- combaterea agitaţiei cu Fenobarbital 3-5 mg/kg/zi sau Diazepam 0,2 mg/kg/zi

VIII.13. SINDROMUL DE MALABSORBTIE (SM)

E. CÎRDEI, CARMEN OLTEAN

Sindromul de malabsorbtie asociaza un grup de boli digestive diferite din punct de vedere etiopatogenic dar care au caracteristici comune din punct de vedere fiziopatologic şi anume alterarea transferului de substante nutritive (lipide, proteine, glucide, vitamine, electroliti) din tubul digestiv în circulatie cu repercursiuni asupra economiei generale ale organismului. Termenul de sindrom de malabsorbtie a fost introdus de Cros în 1953. Malabsorbtia poate fi generalizata sau selectiva (pentru un singur aliment). Indiferent de mecanismul de producere sau de etiologie consecinta finala malabsorbtiei este malnutritia.

Malabsorbtia poate fi primara sau secundara

A) Malabsorbtia primara este produsa prin perturbarea unuia din cele trei procese esentiale ale digestiei

a) Impiedicarea preluarii de catre enterocit la nivelul membranei plasmatice a produsilor finali ai digestiei

Cauze – leziunea microvililor (boala celiaca)

- absenta receptorilor specifici(sdr. Imerslund – Grasbeck cu malabsorbtie a vitaminei B12)
- absenta carrier-ului specific pentru transportul activ al nutrimentelor (unele malabsorbtii congenitale)

b) Perturbarea transportului transcelular a substantelor absorbite global (boala celiaca) sau specific (alfa- beta- lipoproteinemia)

c) Blocarea transportului substantelor absorbite prin circulatia sanguina (sindrom de hipertensiune portala) sau limfatica (limfangiectazia)

B) Malabsorbtia secundara este consecinta maldigestiei care poate fi globala sau selectiva.

Cauze:

- insuficienta secretorie propriu-zisa (lactoza)
- insuficienta pancreatica globala (fibroza chistica , aclorhidrie, pancreatita cronica etc.)
- deficienta în acizi biliari şi saruri biliare (boli hepatice şi de cai biliare)
- inhibare a actiunii enzimatice prin :
  - o modificarea pH-ului optim(hiperclorhidrie)
  - o prezenta unor metaboliti microbieni (sindromul intestinului subtire contaminat microbian)
- degradare de catre flora microbiana :
  - o acizi biliari
  - o enzime digestive

Clasificarea fiziopatologica a sindromului de malabsorbtie se bazeaza pe principalele anomalii ale absorbtiei intestinale.

I) Sindromul de malabsorbtie (SM) prin anomalii ale fazei intraluminale. Cuprind SM produse prin maldigestie de diferite cauze.

1. prin secretie acida excesiva (sindrom Zollinger- Ellison) sau absenta secretiei (rezectie gastrica)

2. prin lipoliza şi proteoliza inadecvata

a) prin diferite deficite enzimatice :

- fibroza chistica
- sindromul Schwachman-Diamond
- deficitul izolat de lipaza
- pseudo-chistele pancreatice

- pancreatita cronica
- deficit de enterokinaze
- malnutritie
b) prin reducerea cantitativa a acizilor biliari conjugati
- prin scăderea sintezei hepatice şi a excretiei biliare la nou-născut
- atrezia biliara
- malabsorbtia lipidelor la prematur
- hepatitele acute şi cronice
- ciroza hepatica
- boli ale tractului biliar cu colestaza
- secundar actiunii bacteriene
o sindromul intestinului scurt
o intestinul subtire contaminat bacterian (fistule, stricturi în bola Crohn, ansa oarba, sclerodermie)

II) SM prin anomalii a fazei intestinale
1. Boli ale mucoasei intestinale
- infecţii bacteriene sau virale (gastroenterite acute)
- infecţii parazitare (Giardia, hematozi)
- iatrogene (medicamente, iradiere)
- boli inflamatorii cornice (boala Crohn, colita ulceroasa)
- deficite dizaharidice secundare
- intolerante alimentare (proteinele laptelui de vaca, soia)
- enteropatia indusa de gluten
- sprue tropical
- alte boli (limfom, gastro-enterita cu eozinofilie, dermatita herpetiforma)
2. Boli genetice de metabolism ce determina maldigestie şi /sau malabsorbtie a :
- aminoacizilor (boala Hartnup, cistinuria, malabsorbtia metioninei)
- lipidelor(alfa-beta –lipoproteinemia)
- vitaminelor (acid folic , vitamina B12)
- mineralelor (clorhidrarea congenitala, hipomagnezemia primara, rahitismul familial hipo ,,,,, , acrodermatita enteropatica)
- malabsorbtia genetica a acizilor biliari
3. Modificari structurale ale tractului gastro-intestinal
- congenitale (malrotatia intestinala , stenoze jejunale, ileale)
- dobandite (sindrom dumping dupa gastrectomie, sindromul intestinului scurt post rezectie , stenoze jejunale sau ileale , polipoza)
4. Boli endocrine (hipertiroidism, boala Addison, neuroblastom, hipoparatiroidism, ganglioneurom)

III) Anomalii ale fazei de eliberare
1. Boli care determina staza în circulatia sanguina din sistemul port
- insuficienta cardiaca congestiva
- sindromul de hipertensiune portala (hepatica, pre şi posthepatica)
2. Boli care determina staza limfatica în teritoriul digestiv (limfangiectazia, boala Wipple, limfoame)
3. Alte boli (boala retentiei de chilomicroni)

IV) Alte boli care pot evolua cu SM
- diareea intratabila a sugarului mic
- histocitoza X
- deficite imunologice
- boala Wolman

- sindromul carcinoid
- mastocitoza
- colagenoze
- insuficienta renala

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic asociaza:
- sindromul diareic cronic
- sindromul carential
- simptome specifice bolii de baza

SINDROMUL DIAREIC

Diareea apoasa sau steatoreea poate imbraca un character trenant (daca depaseste 3 săptămâni) sau cronic (daca depaseste 3 luni).

Scaunele pot fi:
- scaune moi sau pastoase cu aspect lucios (steatoree)
- scaune lichide, semilichide cu pH acid (3-5,5) care apar în caz de fermentatie , maldigestie sau malabsorbtia glucidelor
- scaune cu miros fad sau fetid cu ph alcalin (>8) în caz de hipersecretie şi putrefactie
- scaune cu reziduuri alimentare celulozice în colopatii, gleroase în iritatie rectosigmoidiana sau colonica, cu puroi în procese inflamatorii

SINDROMUL CARENTIAL

- semne de malnutritie cu retard staturo-ponderal (nanism nutritional în formele grave) , creştere deficitara, curba ponderala plata sau descendenta, diminuarea sau topirea panicului adipos şi a maselor musculare, iar în stadiile avansate tulburari cutanate şi ale mucoaselor şi de comportament.
- sindrom anemic prin deficit de fier, acid folic, vitamina B12, proteine
- tegumente aspre, rugoase - carenta de vitamina A
- rahitism, tetanie hipocalcemica – deficit de vitamina D
- sindrom hemoragipar cutanat – deficit în vitamina K
- stomatita comisurala – carenta de riboflavina
- glosita – carenta de acid folic sau vitamina B12
- polinevrita – carenta de vitamina B1
- edeme hipoproteice
- dezechilibre acido-bazice şi diselectrolitice în puseele severe de diaree

SIMPTOME SPECIFICE BOLII DE BAZA

- nanism dismorfic şi neutropenie ciclica în sindromul Schwachman
- infecţii respiratorii ricidivante în fibroza chistica

Diagnosticul pozitiv – se bazeaza pe discordanta între aportul nutritional normal cantitativ şi calitativ pentru vârsta şi stagnarea sau scăderea ponderala asociata cu diaree sau steatoree trenanta sau cronica. (vezi algoritm de diagnostic tabel 1)

Diagnosticul diferential – se adreseaza în special sindromului carential care trebuie sa excluda deficitul de aport, diabetul zaharat , boala Adisson etc.

Examinarile paraclinice sunt multiple şi diverse incat ele trebuiesc efectuate sistematic tinand cont de datele anamnestice şi clinice.

Urmatoarele date biochimice sunt sugestive pentru sindromul de malabsorbtie :
- proteine serice 5g / 100 ml
- albuminemia 3 g / 100 ml
- Hb 10 g / 100 ml
- sideremia 9 micromoli / l
- carotenemia 10 micrograme / 100 ml
- folicemia 3,5 micrograme / ml
- scăderea factorilor de coagulare vitamino-k dependenti (II , V , VII , X)

- hipocalcemia cu osteoporoza
- hipocolesterolemia (100 mg/ dl)
- hipolipemia (400 mg / dl)

Biopsia intestinala obligatorie pentru examinarea histologica a mucoasei şi pentru tipul de cellule din lamina propria (linfoplasmocite , eozinofile) ce pot fi appreciate şi cantitativ.

Examenul scaunului (macroscopic şi microscopic)
- greutatea scaunelor
- pH-ul scaunului => intoleranţa la dizaharide
- prezenta de substante reducatoare
- coprocitograma (prezenta de polimorfonucleare , neutrofile , eozinofile)
- test Hemocult (evidentierea hemoragiilor oculte)
- ex. coproparazitologic (pentru oua , chisturi, trofozoizi de paraziti)
- dozare de acizi grasi volatili
- dozarea acidului lactic (patologic > 200 mg la 100 g scaun)

Teste functionale pentru malabsorbtie

A) Teste functionale pentru absorbtia glucidelor
- test de incarcare cu lactoza, zaharoza, maltoza
- test de toleranţa lactoza, zaharoza, maltoza
- determinarea enzimelor intestinale prin metode histoemzimatice din fragmetul de mucoasa jejunala obţinut prin biopsie intestinala
- testul respirator cu H2 (Breath Hydrogen Test)
- testul de absorbtie a monozaharidelor

B) Teste functionale pentru absorbtia grasimilor
- dozarea grasimilor fecale
- dozarea carotenului seric
- testul cu trioleina şi acid oleic marcate cu I 131
- testul cu lipiodol
- testul D-xilozei

C) Teste functionale pentru absorbtia proteinelor
- testul cu serumalbumina marcata cu Cr 51
- testul cu ceruloplasmina

D) Teste functionale pentru absorbtiavitaminei B12 şi a acidului folic
- test Schiling
- dozarea RIA a vitaminei B12 şi acidului folic

E) Explorarea factorilor ecologici intestinali
- tubaj duodenal
- tubaj jejunal protejat (examinarea sucului gastric , duodenal, jejunal)

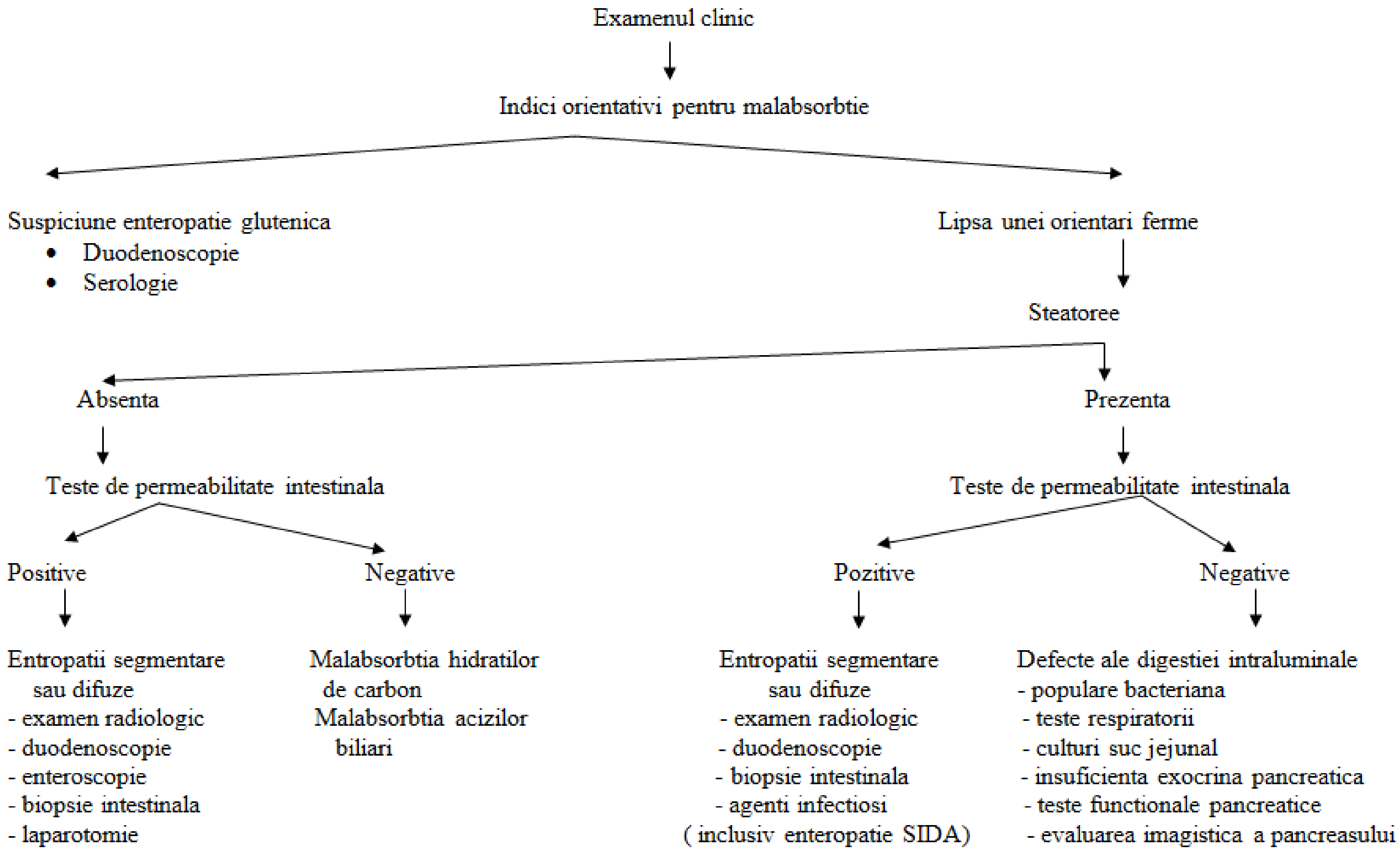
F) Explorarea hepatobiliara – teste bioumorale, imagistice, punctie biopsie hepatica

G) Explorarea bioumorala şi imagistica a pancreasului, inclusive dozarea enzimelor din sucul pancreatic, sânge şi urina

H) Explorarea imunităţii celulare şi umorale

I) Investigaţii imagistice
- radiografie (abdominală pe gol , cu substanta de contrast, structura şi vârsta osoasa)
- pasaj baritat, irigoscopie
- ecografie
- scintigrafie
- endoscopie digestiva superioara şi inferioara
- TC şi RMN (exceptional)

J) Teste specifice etiologice
- testul sudorii fibroza chistica)



Algoritm de investigație în cadrul sindromului de malabsorbtie (dupa M. Grigorescu)

VIII.14. INTOLERANŢA LA DIZAHARIDE

E. CÎRDEI, DANA ANTON

INTOLERANŢA LA LACTOZA

Definiţie

Tulburare în digestia lactozei ca urmare a deficienţei de lactază, urmată de malabsorbţie.

Prevalenţa intoleraţei la lactoză

Hipocrate a descris intoleranţa la lactoză în anul 400 îC, dar simptomele clinice au fost recunoscute abia în ultimii 50 de ani.

Boala este întâlnită în întreaga lume, iar 70% din populaţie are hipolactazie care rămâne nediagnosticată.

Originea etnică afectează frecvenţa intoleranţei la lactoză. La adulţii de rasă albă din nordul Europei, America de Nord şi Australasia prevalenţa este scăzută (5-17%). În schimb, în America de Sud, Africa şi Asia prevalenţa poate atinge şi 50%.

Fiziopatologie

Lactaza (lactaz-phlorizin hidrolaza) este o beta-galactozidază responsabilă de hidroliza lactazei în monozaharide (glucoză şi galactoză). Acestea sunt absorbite de enterocitele intestinale în fluxul sanguin (fig.1), glucoza fiind ultima utilizată ca sursă de energie, iar galactoza devine un component al glicolipidelor şi glicoproteinelor. Enzima are două site-uri active: unul care hidrolizează lactoza, iar celălalt phlorizina (un aril alfa-glucozid).

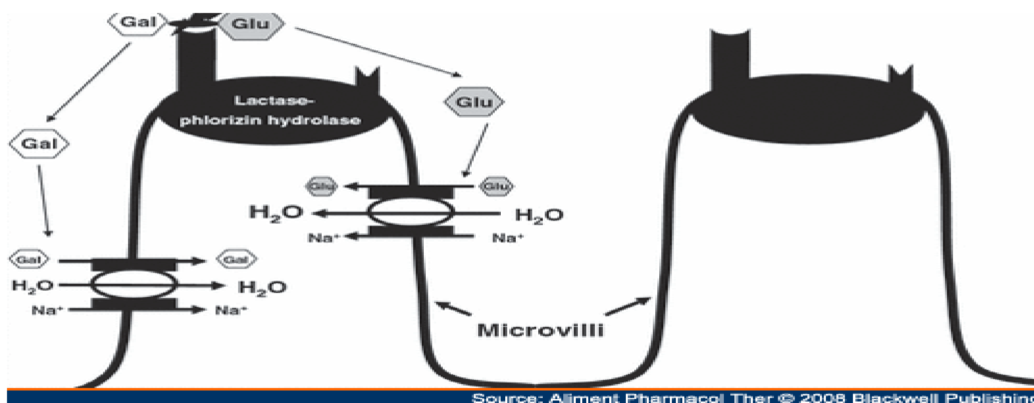


Fig.1. Intoleranţa la dizaharide: fiziopatologie
(după Lomer şi col.Aliment Pharmacol Ther 2008)

Lactaza este prezentă pe suprafaţa apicală a enterocitelot marginii în perie a intestinului subţire. Din săptămâna a 8-a de gestaţie, activitatea lactazei poate fi detectaă la suprafaţa mucoasei în intestinul uman. Activitatea sa creşte înaintea săptămânii 34, iar la naştere expresia lactazei este maximă. Majoritatea nou-născuţilor la termen au cantităţi suficiente de lactază pentru digestia lactozei conţinută în laptele de mamă, laptele de vacă sau laptele praf. Totuşi, în primele luni de viaţă activitatea lactazei începe să scadă.

Activitatea lactazică a mucoasei intestinale este asigurată de trei enzime:

- beta galactozidaza neutră (lactaza neutră) a marginii în perie, care asigură cvasitotalitatea hidrolizei lactozei din alimentaţie; acţionează la pH = 5,5-6 şi este situată la nivelul marginii în perie a enterocitelor; maximum de activitate este la nivelul jejunului;
- beta galactozidaza acidă – enzimă lizozomală;
- hetero beta galactozidaza neutră citoplasmatică.

Ultimele două enzime nu sunt implicate în digestia alimentelor.

Lactoza este un carbohidrat unic prezent numai în laptele mamiferelor: 7,2 g/100 ml lapte uman matur, 4,7g/100 ml lapte de vacă, cantităţi neglijabile în laptele mamiferelor marine.

Recent a fost identificată gena lactazei. Aceasta este localizată pe cromozomul 2.

Clasificarea intoleranţei la lactoză

I. Deficienţa primară de lactază (forme genetice primare)

a.deficienţa congenitală de lactază

b.deficitul de lactază de tip adult

II. Deficienţa secundară de lactază ca urmare a unor afecţiuni ca:gastroenterită, celiachie***,*** intoleranţa la proteinele laptelui de vacă,etc.

I. Deficienţa primară de lactază (forme genetice primare)

Forme clinice

1. Intoleranţa congenitală la lactoză (deficitul congenital de lactază)

Este o boală extrem de rară, autosomal recesivă, în care activitatea lactazei este absentă sau foarte scăzută, datorită unei mutaţii la nivelul genei specifice, localizată pe cromozomul 2.

Tablou clinic

Simptomatologia apare în perioada neonatală, imediat după naştere, după prima ingestie de lapte şi cuprinde:

- diaree: apare din primele zile de viaţă, are caracterele diareei de fermentaţie şi se traduce prin scaune numeroase, lichide şi acide care conţin lactoză, glucoză, galactoză, cu deshidratare şi acidoză metabolică;
- vărsături frecvente;
- balonare abdominală importantă;
- stare generală rapid alterată, marcată de malnutriţie severă prin diaree abundentă şi pierderi energetice mari;
- hipercalcemie cu nefrocalcinoză, care apare frecvent şi are mecanism necunoscut;
- morfologie normală a mucoasei jejunale;
- activitatea lactazei în mucoasa jejunală este absentă sau foarte redusă.

Prognosticul vital este în joc.

Diagnosticul pozitiv este evocat după istoricul clinic, diareea de fermentaţie şi hipercalcemie şi este confirmat prin biopsie intestinală care evidenţiază absenţa activităţii lactazice a mucoasei. Mucoasa este cu aspect histologic normal.

Evoluţie şi pronostic

Boala era potenţial letală înaintea apariţiei formulelor de lapte fără lactoză.

Boala este dramatică în perioada neonatală, pentru ca în copilărie să îşi piardă caracterul de gravitate, creând un disconfort minor.

2. Deficienţa primară de lactază de tip adult

Este cauza cea mai comună, cu o prevalenţă de 70%. Aceasta este o boală autosomal recesivă denumită şi *„adult-onset hypolactasia”*.

Ar exista un deficit în sinteza enzimei care devine evident la toate mamiferele după ablactare. Mecanismul obişnuit pentru intoleranţa primară la lactoză este legat de modelul de dezvoltare al activităţii lactazei. Deoarece activitatea lactazei creşte relativ tardiv în viaţa fetală şi începe să scadă după vârsta de 3 ani, intoleranţa la lactoză poate fi anticipată la sugarii cu prematuritate extremă (deficit relativ de lactază la prematurii sub 34 săptămâni de gestaţie) şi la unii copii mai mari şi adulţi.

Deficitul de lactază se instalează progresiv, iar debutul clinic apare după vârsta de 3-5 ani sau la adolescenţă. Vârsta de debut sub 5 ani are o prevalenţă de 20% la hispanici, asiatici, negri şi este rară la rasa albă. Activitatea lactazică diminuă progresiv pentru ca să dispară complet la vârste variabile, în funcţie de grupul populaţional şi care corespund unei evoluţii fiziologice normale la cea mai mare parte a populaţiei:

- înainte de 2 ani în Thailanda;
- între 1-6 ani în Africa;
- între 6-8 ani în Japonia;
- între 10-15 ani în ţările nordice.

În SUA deficitul în lactaza intestinală este variabil în funcţie de etnie, astfel: 15% la adulţii albi, 40% la adulţii asiatici şi la 85% din adulţii negri.

Sunt unele etnii care îşi păstrează activitatea lactazică, cum sunt locuitorii din Europa de Nord, America de Nord proveniţi din Europa, unele triburi africane

II. Intoleranţa secundară la lactoză (deficienţa secundară de lactază)

Etiologie

Pentru formele secundare (dobândite) există o serie de afecţiuni cauzale pentru deficienţa de lactază, afecţiuni care produc leziuni morfologice ale mucoasei intestinale:

- afecţiuni acute: gastroenterite cu mecanism invaziv, bacteriene sau virale, mai frecvent cu Rotavirus;
- afecţiuni cu evoluţie cronică:
  - enterocolita trenantă;
  - malnutriţie severă cu malabsorbţie secundară;
  - infecţii parazitare severe (giardiază, ascaridiază);
  - fibroza chistică;
  - boala celiacă;
  - deficitul de IgA, a-beta-lipoproteinemia;
  - intoleranţa la proteinele laptelui de vacă;
  - regimuri lungi cu pectine (supă de morcov);
  - enterita indusă de medicamente (Neomicină, Kanamicină) sau post-iradiere;
  - sideropenia;
  - post-chimioterapie;
  - rezecţia intestinală;
  - boală Crohn;
  - gastropatia diabetică;
  - enteropatia din infecţia cu virusul imunodeficienţei umane.

OMS atrage atenţia asupra copiilor cu diaree post-infecţioasă cu durata mai mare de 14 zile care au eşuat la dieta cu lapte sau iaurt, fiind suspecţi de intoleranţă la lactoză.

Deficienţa în lactază prin gastroenterită se rezolvă în general în 4 săptămâni.

Fiziopatologie

Deficitul de lactază se poate realiza prin două mecanisme patogenetice:

1. reducerea numărului de enterocite, mecanism prezent în boli care se însoţesc de atrofie vilozitară (celiachie) sau la pacienţii cu rezecţii jejunale (rar la copil);

2. reducerea capacităţii de sinteză enzimatică a enterocitelor datorită suferinţei metabolice celulare (în boli inflamatorii intestinale, fibroză chistică).

Deficitul dizaharidazelor (lactazei) determină o acumulare a zaharurilor (lactozei) în intestinul subţire, antrenând o creştere a presiunii osmotice intraluminale cu un aport însemnat de apă în lumenul intestinal şi diaree osmotică.

O parte din lactoza nedigerată ajunsă în colon este degradată prin procese fermentative de către flora intestinală, determinând acumularea de acid lactic, CO_2, apă, acestea fiind generatoare de hiperperistaltism (efect iritativ excitomotor şi excitosecretor). Aceste perturbări duc la apariţia scaunelor apoase, acide (pH<5,5), spumoase. Scaunele normale conţin 20-40 mg acid lactic, iar în intoleranţa la lactoză nivelul creşte până la 1000 mg. Datorită producţiei excesive de CO_2 şi hidrogen de către bacteriile fermentate apar meteorismul abdominal şi flatulenţa.

La aceste fenomene se adaugă:

- pierdere de proteine (prin exsudaţie proteică);
- hipocalcemie – explicată prin pierderea efectului favorabil al lactozei asupra absorbţiei calciului ca şi necesitatea excluderii laptelui;
- lactozurie, rar disfuncţie renală şi stenoză pilorică.

Tablou clinic

Asociază elementele comune deficitului de lactază cu modificările clinice specifice bolii care a generat deficitul enzimatic.

Diagnostic diferenţial

În principal, trebuie excluse două entităţi clinice:

- alergia la proteinele laptelui de vacă: laptele de mamă este tolerat; se poate asocia un sindrom alergic, edeme hipoproteice, anemie feriprivă;
- enterocolita trenantă fără deficit lactazic secundar: diareea după consumul de lapte se realizează prin mecanism motor; testul de încărcare cu lactoză determină diaree precoce, dar curba glicemiei este normală; există criterii de suferinţă concomitentă a intestinului subţire şi colonului.

Teste de laborator

1. Examenul scaunului

- pH acid sub 5,5 (normal=5,5-7,4) şi prezenţa de substanţe reducătoare sugerează malabsorbţia lactozei;
- acid lactic > 200 mg / 100 g scaun;
- virarea pH-ului la valori intens acide sub regim cu lactoză;
- prezenţa lactozei la cromatografie.
- examenul microscopic (pentru digestie): prezenţa resturilor incomplet digerate din toate sectoarele alimentare.
- testul pentru substanţe reducătoare în scaun pozitiv.

2. Testul hidrogenului expirat (Breath Hydrogen Test)

- este cel mai preferat, fiind simplu, neinvaziv, de mare acurateţe (100% specific);
- metodă: se colectează probele respiratorii de la subiecţii de cercetat şi se măsoară conţinutul de hidrogen expirat la interval de 30 minute, timp de 2-3 ore după ingestia de lactoză 2g/kg per os.
- la copiii cu deficit de lactază, fermentaţia lactozei nedigerate de bacteriile colonice duce la producţia de hidrogen.

Interpretare:

- creşterea conţinutului de hidrogen expirat peste 20 ppm (părţi per milion) indică malabsorbţia lactozei;
- creşterea între 10-20 ppm este considerată pozitivă dacă se însoţeşte de simptome;
- sub 10 ppm: proba este negativă.
- în 20% dintre cazuri pot apare teste fals-negative.

3. Testul toleranţei la lactoză: constă în măsurarea nivelului glicemiei înainte şi după ingestia lactozei (1 g/kg pentru sugari şi 2 g/kg pentru copii mari), fără a depăşi 50 g *à jeun* administrate per os sau pe sondă.

- Testul este patologic când curba este plată sau nu depăşeşte cu 20 mg% glicemia *à jeun*.

4. Activitatea lactazică: dozare enzimatică prin biopsie de intestin subţire şi evaluare histoenzimatică a dizaharidazelor. Testul este mai puţin sensibil decât testul hidrogenului expirat.

5. Examenul histologic al mucoasei intestinale: aspect modificat, specific bolii cauzatoare.

Tratament

Intoleranţa congenitală la lactoză

- tratament dietetic: sunt indicate formulele fără lactoză (*„lactose-free”*). Suprimarea lactozei din alimentaţie antrenează oprirea rapidă a diareei, iar înlocuirea laptelui printr-o formulă artificială de lapte fără lactoză permite o reluare şi apoi o creştere ponderală satisfăcătoare. Ulterior, cantităţi mici de lactoză sunt tolerate în timp.

Preparate dietetice total delactozate: Nan fără lactoză, Bebelac fără lactoză, Milupa HN25 – lactoză 0,1‰, Novalac AD, Aptamil lactose-free.

Preparate parţial delactozate: Humana HN.

O alternativă dietetică ar putea fi produsele de lapte de soia care nu conţin deloc lactoză.

Tratamentul durează toată viaţa.

- tratament substitutiv: substitutele enzimei (Lactaid – lichid, tablete; Lactaza – capsule; Lactrace – capsule; Dairy Ease – tablete; Lactrol – capsule) permit bolnavilor să tolereze alimente cu conţinut în lactoză.

Deficienţa primară de lactază de tip adult

Tratamentul cuprinde:

- Tratament dietetic
  - dietă restrictivă în lactoză;
  - substituţie cu o sursă de nutriţie alternativă (lapte fără lactoză);
  - ingestie de calciu adecvată;
- tratament substitutiv al enzimei.

Doza eficace este ½ - 3 tablete pe prânz şi depinde de pacient şi de cantitatea de lactoză ingerată. Aceste substitute reduc simptomele şi excreţia de H_2 expirat când sunt adăugate în lapte sau luate cu lactoză.

Intoleranţa secundară la lactoză

- tratament dietetic: tratamentul depinde de etiologie. Copiii cu gastroenterite severe şi prelungite vor primi formule fără lactoză pentru câteva săptămâni după boală. La cazurile cu intoleranţă secundară la lactoză după boli cronice ale mucoasei, tratamentul este la fel cu cel din intoleranţa congenitală (genetică) la lactoză, până când leziunea subiacentă este tratată sau rezolvată. Totodată este necesar un regim dietetic de excludere sau restricţie de lactoză.
- tratament substitutiv: preparate de lactază.

Complicaţiile care pot apare: osteopenie.

INTOLERANŢA LA ZAHAROZĂ ŞI ISOMALTOZĂ

A fost descrisă prima dată de Weijers şi col. în 1960, apoi Anderson şi col. (1962), folosind o metodă calitativă, au raportat activitatea deficitară a sucrazei şi izomaltazei în biopsia duodenală a copiilor afectaţi.

Boala se transmite autozomal recesiv şi se caracterizează prin absenţa sau reducerea drastică a activităţii zaharazei şi isomaltazei, datorată unei mutaţii la nivelul genei specifice, situată pe cromozomul 3.

Forme clinice

Intoleranţa la zaharoză-isomaltoză are două forme:

- congenitală (ereditară): este mai frecventă decât deficitul congenital de lactază;
- câştigată (secundară): este mai rară decât intoleranţa secundară la lactoză.

Prevalenţă

Prevalenţa intoleranţei congenitale a fost subestimată – tabel I.

Tabel I. Prevalenţa intoleranţei congenitale la zaharoză-isomaltoză (după Treem).

Eschimoşi Groenlanda	2-10%
Populaţie nativă Alaska	3%
Populaţie nativă canadiană	3,6-7,1%
Danezi	< 0,1%
Nord-americani	< 0,2%

Prin determinări enzimatice prevalenţa heterozigoţilor la populaţia albă din Europa şi America de Nord este de 1 la 50 persoane, iar homozigoţii pentru forma congenitală sunt de 1 la 2500 dintre cei cu dureri abdominale şi diaree.

Fiziopatologie

Zaharaza-isomaltaza hidrolizează în mod normal toată zaharoza şi cea mai mare parte a produşilor de digestie pancreatică a amidonului. Boala este o anomalie de hidroliză a zaharozei şi a legăturilor α 1-4 a dextrinelor produse prin digestia amidonului.

Complexul zaharază-isomaltază este compus din două subunităţi, care sunt sintetizate ca un singur lanţ polipeptidic, ceea ce explică dispariţia simultană a celor două activităţi în cazul absenţei sintezei.

Zaharaza-isomaltaza este una din cele patru dizaharidaze localizate în marginea în perie a enterocitelor care tapetează intestinul subţire.

Tabel II. Principalele dizaharidaze implicate în digestie.

Enzima	Legătura clivată	Substrat	Produşi finali
Lactaza	β(1-4)-galactozidaza β -glucozidaza	Lactoza	Glucoză, galactoză
Zaharaza	α(1-4) -glucozidaza	Zaharoza, maltoza, maltotrioza, α-dextrine cu legături terminale α (1-4)	Glucoză, fructoză, malto-oligozaharide cu legături terminale α (1-6)
Isomaltaza	α (1-6) glucozidaza	Maltoză, isomaltoză, α-dextrine, malto-oligozaharide cu legături 1-6 terminale	Glucoză, malto-oligozaharide
Trehalaza	α şi β glucozidaza	Trehaloză (din ciuperci)	Glucoză
Gluco-amilaza	α(1-4)- glucozidaza	Maltoza, maltotrioz-malto-oligozaharide, polimeri de glucoză cu afinitate maximală pentru lanţuri cu 6-10 reziduuri	Glucoză, malto-oligozaharide cu legături terminale α (1-6)

Numai 20% din activitatea maltazei este explicată de complexul maltază-glucoamilază, iar restul de 80% prin complexul enzimatic zaharază-isomaltază.

La bolnavii cu deficienţă congenitală de zaharază-isomaltază malabsorbţia zaharozei, polimerilor de glucoză şi amidonului din alimentaţie în intestinul subţire proximal dă naştere unei încărcături osmotice care stimulează peristaltismul în ileon şi colon, cu retenţia unui volum mai mare de lichid izotonic intraluminal care are o concentraţie normală de sodiu.

La nivelul colonului este depăşită capacitatea bacteriilor de a fermenta carbohidraţii la acizi graşi cu lanţ scurt ca şi capacitatea enterocitelor colonice de a absorbi apa, sodiul şi acizii graşi cu lanţ scurt rezultaţi, încât apare diareea.

Simptomele nu depind numai de activitatea dizaharidazică enzimatică reziduală, ci şi de alţi factori:

- cantitatea de hidraţi de carbon ingeraţi;
- gradul de evacuare gastrică;
- efectul asupra tranzitului intestinului subţire;
- activitatea metabolică a bacteriilor colonice şi capacitatea absorbtivă a colonului;
- activitatea isomaltazei reziduale.

Intoleranţa congenitală la zaharoză-isomaltoză

Tablou clinic

Boala se manifestă în momentul introducerii zaharozei, a dextrinelor sau amidonului în alimentaţia sugarului. Sugarii alimentaţi la sân sau cei care consumă formule ce conţin lactoză nu vor avea simptome manifeste până ce nu introduc în alimentaţie sucuri, alimente solide sau medicamente îndulcite cu zaharoză.

La sugar diareea este simptomul major, cu scaune lichide, abundente, păstoase, rău-mirositoare. Diareea este ades însoţită de vărsături, dar copilul are apetitul păstrat şi sete vie uneori. Pot să apară accese de deshidratare cu febră şi hiperelectrolitemii. Alte semne mai sunt: distensia abdominală, emisia de gaze, colici, iritabilitate şi în timp vărsături. Unii bolnavi sever afectaţi necesită spitalizare pentru diaree şi deshidratare, malnutriţie, topire musculară şi slăbiciune.

Intensitatea simptomelor depinde de cantitatea de zaharoză şi de amidon ingerate. Dacă această cantitate nu este prea importantă, scaunele sunt doar moi, iar dacă aportul este crescut – greutatea scaunelor creşte peste 500 g, cu abdomen meteorizat. La copilul mic diareea antrenează tulburări de creştere datorită răsunetului nutriţional. Îndepărtarea din regimul alimentar a zaharozei, dextrinelor şi amidonului duce imediat la oprirea diareei.

Intoleranţa dobândită la zaharoză-isomaltoză

Apare în aceleaşi afecţiuni ca şi deficitul secundar de lactază, dar consecinţele clinice sunt mai reduse.

Teste de laborator

I. Examenul scaunelor

- substanţe reducătoare în scaun (0,5%) prezente;
- pH sub 5 (normal = 6,2-7,4);
- floră fecală – exclusiv bacili Gram pozitivi (Bacillus acidophilus);
- acid lactic crescut = 30-50 mmol/l (normal = urme);
- acid acetic crescut;
- absenţa steatoreei.

II. Testul hidrogenului expirat (The Sucrose Breath Hydrogen Test) după încărcare cu zaharoză este alterat; creşterea hidrogenului după ingestia de zaharoză reprezintă principalul test screening pentru diagnosticul formei congenitale a deficitului de sucrază-isomaltază.

III. Biopsia intestinală cu dozarea dizaharidazelor în fragmentul de intestin subţire rămâne „gold standardul” pentru diagnosticul deficienţei congenitale a deficitului de sucrază-isomaltază.

La mulţi bolnavi se găseşte:

- activitatea zaharazei absentă şi activitatea isomaltazei redusă la 10% sau mai puţin din normal;
- activitatea maltazei marcat redusă la 20-25% din valoarea normală;
- activitatea glucoamilazei şi lactazei normală;
- aspectul morfologic al mucoasei intestinului subţire normal.

Tratament

Tratamentul constă în:

- suprimarea alimentelor zaharate şi a amidonului din alimentaţie: fructe şi legume bogate în zaharoză, cereale, preparate comerciale de îngheţată, prăjituri, biscuiţi, dulceaţă, miere de albine, sucuri. De asemenea, sunt excluse medicamentele sub formă de siropuri.

- la sugar, în absenţa laptelui de mamă, laptele de început şi apoi de continuare, ca şi laptele praf sunt indicate, acestea conţinând glucide doar sub formă de lactoză. Făinurile nu se introduc înainte de vârsta de 8 luni până la 1 an. Fructele sunt contraindicate.

- utilizarea invertazei din levuri (sucrosidaza) se recomandă pentru digestie. Înlocuitorul oral al deficienţei în zaharază determinată genetic este disponibil ca *Sucraid* (Sacrosidază) sub formă de soluţie orală. Sacrosidaza este un β-fructofuranoside fructohydrolase care hidrolizează sucroza (zaharoza). Sacrosidaza este un lichid produs de *Saccharomyces cerevisiae*, care conţine 6000 UI de

activitate a sucrazei per miligram de proteine şi 9000 UI de activitate per mililitru. Sacrosidaza descreşte semnificativ secreţia de H_2 expirat la bolnavii cu deficit congenital de sucrază-isomaltază. Concentraţii crescute de sacrosidază sunt urmate de scaune mai puţine, eliminare de gaze mai mică, crampe abdominale reduse, ca şi balonare redusă comparativ cu concentraţii mai mici sau placebo. Sacrosidaza este sigură şi eficientă în prevenţia simptomelor gastrointestinale la bolnavii cu intoleranţă la zaharoză-isomaltoză congenitală care consumă o dietă normală.

Evoluţie

Eliminarea zaharozei din alimentaţie antrenează oprirea imediată a tulburărilor digestive şi dispariţia fermentaţiei, iar pH-ul scaunelor se normalizează.

Nivelul de acizi volatili revine la normal (10 mmol/24 ore), excreţia de acid lactic devine neglijabilă, iar flora îşi recapătă polimorfismul. Reintroducerea zaharozei provoacă în câteva ore reluarea diareei.

Adăugarea de amidon sau dextrine se traduce prin modificări mai puţin importante şi mai progresive, explicaţia fiind că oligozaharidele ramificate (reziduuri de 4 sau 5 molecule de glucoză cu o legătură isomaltază α 1-6), care sunt singurele rău tolerate din molecula de amidon, nu constituie decât o mică fracţiune.

Cu toate că deficitul enzimatic persistă neschimbat, toleranţa creşte pe măsură ce copilul avansează în vârstă şi poate atinge 50 g zaharoză pe zi la adolescenţă. Ingestia unor cantităţi mai mari va fi urmată de o criză diareică imediată sau numai de dureri abdominale cu balonare.

În general, în formele dobândite, evoluţia este favorabilă şi depinde de boala cauzatoare a deficitului enzimatic. Prognosticul este bun.

VIII.15. ALERGIA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACA (APLV)

E. CÎRDEI, DANA ANTON

Alergia la proteinele laptelui de vaca se defineste ca o reactie de hipersensibilitate de tip imun produsa de proteinele laptelui de vaca ce survine la sugarul mic alimentat artificial.

Este necesar sa se faca diferenta între alergie şi intoleranţa sau reactii adverse la alimente, acestea fiind produse prin mecanisme neimune farmacologice, biochimice sau prin toxine alimentare. Deoarece simptomele sunt uneori foarte asemanatoare(în special cele digestive) şi testele alergologice adesea neconcludente se prefera termenul de intoleranţa la proteinele laptelui de vaca.

Epidemiologie:

Incidenta variaza în funcţie de zona geografica, de posibilitatile de diagnostic folosite, de durata observatiei, ea fiind estimate între 0,5 % - 7 %.

Frecventa este maxima în primul trimestru de viata (95%)

Etiopatogenie:

In producerea bolii sunt implicate 3 factori

I. factorii declansanti sunt reprezentati de proteinele din laptele de vaca (sunt descrise peste 25 de fractiuni proteice cu rol imunogenic) ; în ordinea capacitatii alergizante beta-lactoglobulina ocupa primul loc , urmata de cazeina, alfa-lactoglobulina, serumglobulina şi albumina. Toate celelalte proteine ca şi cele enuntate sunt antigene cu structura straina ce pot declansa reactiile imunoalergice.

II. factorii favorizanti: sunt reprezentati de cauzele ce contravin la alterarea morfo-functionala a barierei digestive, crescand permeabilitatea acesteia pentru pasajul antigenelor straine din lumenul intestinal în peretele acestuia (în mod fiziologic mucoasa intestinala permite trecerea doar a aminoacizilor şi a unor di- sau tripeptide fara putere antigenica. Acesti factori sunt reprezentati de :

- nivele scăzute de IgA la nou-născut şi sugar în primele luni de viata
- factori de favorizeaza sinteza de IgE, permeabilitate crescuta a tractului gastrointestinal în primele luni de viata (imaturitate " fiziologica") ce poate creste şi mai mult dupa o gastroenterita acuta

III. predispozitie genetica la boala atopicain familia acestor sugari exista boli imunoalergice ca astm, urticarie, rinita alergica , intolerante digestive etc. Aceasta predispozitie (teren atopic) s-ar putea transmite autozomal recesiv sau polygenic.

Statisticele arata ca daca ambii parinti nu sunt alergici , riscul de APLV este de 5-15%, iar daca unul dintre parinti are alergie sau unul din frati riscul la APLV sau alta boala atopica creste la 20-30-40 %.

Daca ambii parinti au manifestari alergice riscul pentru copil creste la 40-60%, iar daca ambii parinti au aceeasi boala alergica riscul ajunge la 80% la copil pentru APLV sau alta boala alergica.

Copilul nu se naste allergic dovada ca 5-15% din sugari cu istoric familial negativ pot dezvolta manifestari alergice datorita factorilor de mediu (exemplu: alimentaţia cu lapte de vaca)

Acesti factori care contribuie la aparitia alergiei sunt schematizati astfel(fig 1)

Patogenie

In APLV mecanismele patogenice sunt urmatoarele:

- patrunderea antigenelor straine în mucoasa intestinala (imatura functional la nou-născut şi sugarul de vârsta mica)
- raspuns imunologic local (dezechilibru între producerea de citokine Th1- Th2 cu hiperactivitatea Th2)
- raspuns imunologic general (patrunderea antigenului în circulatie)
- manifestari clinice locale şi generale.

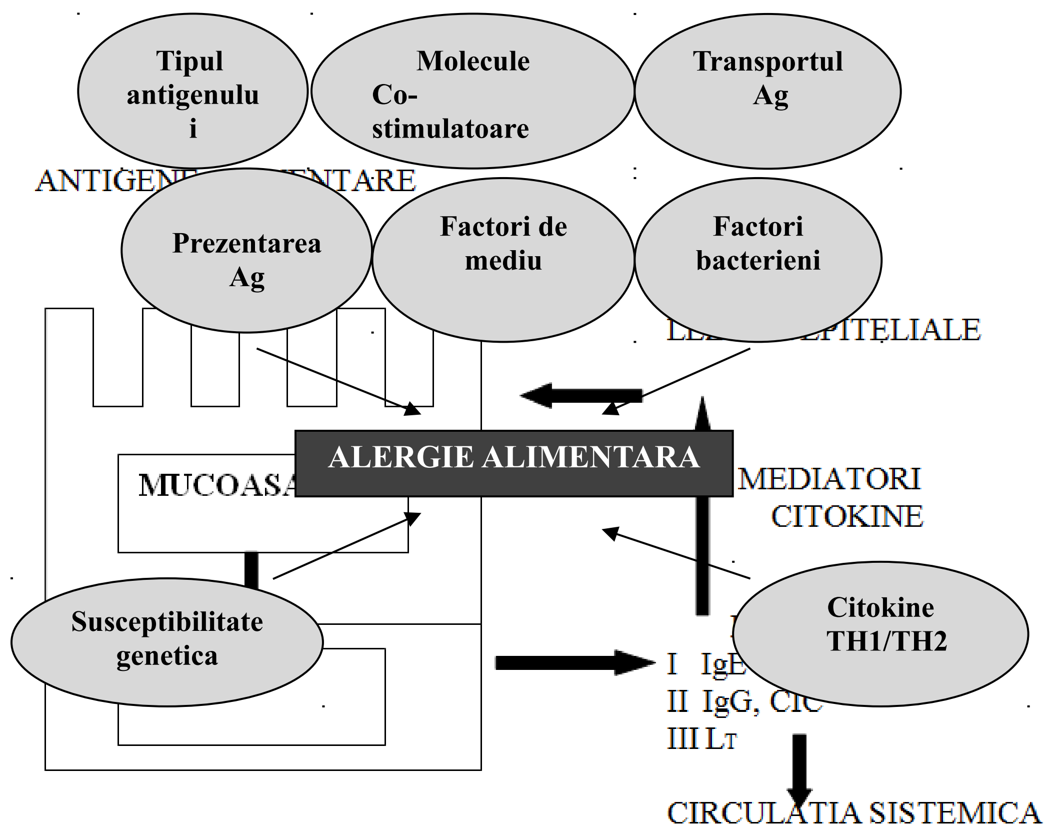


Fig. 2 Patogenia enteropatiei alergice (dupa Evelina Moraru, Dan Moraru 2008)

Raspunsul mucoasei fata de antigenele starine poate fi de toleranţa sau un raspuns imuno-alergic prin hipersensibilizare.

In APLV , dupa clasificarea COOMBS şi GELL sunt implicate 3 tipuri de raspuns imunoalergic:

I. reactie anafilactica reagenica imediata mediate de anticorpi tip IgE ce se leaga de mastocite şi bazofile (prin receptori de mare afinitate) iar prin receptori de mica afinitate de alte tipuri celulare. Se produce o degranulare rapida a mastocitelor şi bazofilelor cu eliberare de histamine şi alti mediatori ce provoaca edem al mucoasei gastrice şi intestinale, hemoragii locale şi exudatie endo-intestinala de apa şi proteine, hiperstaltism.

II. reactie mediate de formare de complexe immune CIC . în APLV complexele imune se formeaza în cantitate foarte mare şi contin IgE. Acestea se depun la nivelul mucoasei intestinale producand grade variate de vasculita şi leziuni enterocitare (fenomen ARTHUS). Totusi mecanismul intim de lezare a mucoasei este neclar.

III. reactie de hipersensibilitate intarziata mediata celular prin LmT în tractul gastrointestinal

Infiltratia masiva celulara şi mediatorii celulari(prostaglandine, tromboxani, leucotriene, citokine) produc leziunile mucoasei gastrointestinale.

Simptomele clinice apar tardiv la 24-48-72 h de la contactul cu antigenul.

Toate cele 3 tipuri de reactie imunoalergica se regasesc de multe ori la acelaşi subiect.

Morfopatologie

Leziunile histologice ale mucoasei jejunale în APLV sunt asemanatoare cu cele din boala celiaca dar mai puţin severe şi cu localizare parcelara. La jumatate din subiectii cu APLV infiltratul limfoplasmocitar din lamina proprie contine un numar crescut de plasmocite secretante de IgE.

Manifestari clinice

Manifestarile clinice în APLV pot fi sintetizate în 3 sindroame (fig.3)

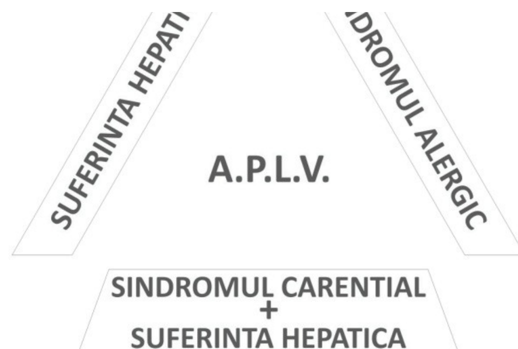


Fig. 3 Principalele sindroame clinice în APLV

In funcţie de modalitatea de debut (timpul scurs de la contactul cu antigenul şi aparitia simptomelor) şi de simptomatologia predominenta se descriu urmatoarele forme clinice.

A. Forme digestive

- - enteropatia indusa de laptele de vaca este cauza principala de gastroenterita la sugarul mic , caracterizandu-se prin diaree persistenta , varsaturi şi sindrom carential sever. Ea cuprinde 2 entitati :

o diaree acuta şi simptome alergice (de obicei cutanate) ce apar imediat (1-2 ore) dupa alimentaţia cu lapte de vaca (hipersensibilitate imediata)

o diaree trenanta(foarte asemanatoare cu enteropatia indusa de gluten) adesea cu steatoree ce apare la zile sau săptămâni de la debutul alimentaţiei cu lapte de vaca (hipersensibilitate intarziata)

- colita(proctita) indusa de proteinele laptelui de vaca imbraca caracterul unei gastroenterite acute cu prezenta mucusului şi puroiului în scaun. Cand predomina sângele în cantitati mari în scaun se eticheteaza ca, colita acuta hemoragica
- enteropatia exudativa cu pierderi crescute de proteine intestinale cu hipoproteinemie şi posibilitatea aparitiei edemelor hipoproteice
- gastroenteritele trenante cu hemoragii oculte în scaun şi sindrom anemic secundar
- enteropatia eozinofilica
- sindromul de alergie orala – leziuni la nivelul cavitatii bucale (edem buze, palat, limba cu/sau prurit oral, faringian, leziuni aftoase)
- forme cu varsaturi si/sau greturi (mai rare)
- colicile şi durerile abdominale pot domina tabloul la unii copii cu APLV
- malabsorbtia şi malnutritia secundara în formele de APLV cu gastroenterita trenanta pot crea serioase probleme de diagnostic şi tratament
- constipatia poate fi singura manifestare în APLV (6%) ce cedeaza la formulele de lapte extensive hidrolizate

B. Forma cu manifestari respiratorii

Sindromul Heiner reuneste simptomele respiratorii ce pot domina tabloul clinic în APLV. Wheezing-ul, stranutul , tusea , bronhospasmul, dispneea sunt simptomele clinice prezente în aceasta forma clinica fiind produse de rinita alergica relativ frecventa (30%), otite medii seroase, laringite , bronsite, astm (foarte rar)

C. Forma cu manifestari cutanate – include urticaria, dermatita atopica , dermatita herpetiforma şi sindromul de alergie orala.

D. Forma cu manifestari sistemice – reprezentate de socul anafilactic ce apare rapid dupa ingestia de lapte de vaca (cateva minute) insotit de fenomene urticariene şi angioedem; constituie totusi o manifestare rara.

E. Forme neurologice – manifestate prin apatie sau iritabilitate, insomnie persistenta , chiar stari de letargie

F. Forma renala – cu sindrom nefrotic provocat de proteinele laptelui de vaca.

Explorari diagnostice

Datorita diversitatii simptomatologiei în APLV , a numeroaselor forme clinice sunt necesare numeroase investigaţii şi explorari pentru stabilirea diagnosticului dar nici una nu este patognomonica.

Astfel testele imunologice de depistare a anticorpilor de tip IgE (ELISA) sau IgE specifice (RAST) pot da numeroase rezultate fals pozitive sau fals negative. Aceeasi nesiguranta o confera şi testele cutanate alergologice avand drept antigen proteinele laptelui de vaca care nu se pot efectua decat la copilul mare. în 50% din cazuri se constata eozinofilie sanguina. Testul de transformare limfoblastica în prezenta proteinelor laptelui de vaca, scăderea complementului seric, determinarea factorului de inhibitie a migrarii leucocitare, determinarea de IgE sunt modificate într-un numar limitat de cazuri.

Testul de incarcare orala dublu orb contra placebo introdus în 1965 de Goldman ramane şi în prezent standardul de aur pentru afirmarea diagnosticului . Se prefera la copil efectuarea unui singur test de provocare.

Biopsia de mucoasa rectala releva la nivelul mucoasei leziuni (edem, hemoragii, infiltrat limfo-plasmo-eozinofilic) ce dispar dupa 6-8 săptămâni de la excluderea din alimentaţie a laptelui de vaca. Ele reapar dupa 24 de ore dupa introducerea proteinelor din laptele de vaca. Aceasta fiind uşor de efectuat poate constitui o proba importanta atat pentru diagnostic cat şi pentru afirmarea restabilirii tolerantei la proteinele laptelui de vaca.

Testele gastro-intestinale şi cele ce evalueaza sindromul carential (biopsie intestinala, testul la D xiloza, de incarcare cu lactoza, analiza scaunului , alfa1- antitripsina , pH sânge , grasimi, teste hematologice, caroten seric, Hb, fe seric , proteine etc.) sunt utile dar fara valoare diagnostica.

Sunt necesare şi teste pentru diferentierea de boala celiaca (Ac antigliadina, Ac. Antitransglutaminaza etc.)

Diagnostic pozitiv – se stabileste pe baza datelor anamnestice (prezenta terenului atopic la parinti, frati), asimptomelor clinice şi a testului de excludere şi incarcare cu lapte de vaca contra placebo descris anterior.

Diagnostic diferential – se va face în funcţie de forma clinica cu boala celiaca, deficitul de lactaza, mucoviscidoza, sindromul colonului iritabil pentru formele cu enterocolita şi cu diferite alergodermii; alte cauze de infecţii respiratorii recidivante pentru formele respiratorii şi cutanate. Diagnosticul diferential trebuie facut şi în cadrul formelor renale (sindrom nefrotic), sistemice (soc anafilactic).

Tratament

Tratamentul în APLV este pur dietetic şi consta în excluderea absoluta şi prelungita a proteinelor laptelui de vaca. Deasemeni se vor lua în considerare şi formule de lapte hipoalergice (HA) ce pot contine reziduuri antigenice ce induc reluarea simptomatologiei în APLV . uneori este necesara excluderea tuturor proteinelor bovine (ex. carne) deoarece pot exista similitudini antigenice între acestea şi proteinele laptelui de vaca. Preparatele cu proteine din soia sunt mai accesibile şi mai ieftine dar 20-40% din sugari cu APLV prezinta riscul de alergie la acestea (reactie alergica incrucisata). Excluderea va cuprinde şi derivatii laptelui de vaca(branzeturi, unt, smantana etc.) precum şi a oricarui aliment ce are în compozitie lapte de vaca (paste fainoase, ciocolata cu lapte, caramele, nuga, sosuri etc.). Intrucat laptele de vaca este utilizat pe scara larga în industria alimentara este necesara citirea cu atentie a continutului oricarui produs.

Se va evita în etapa de diversificare a alimentaţiei ouale, sucurile de citrice şi mai tarziu pestele, nucile şi alunele. în formele cu enteropatie severa se va exclude glutenul şi lactoza. Se vor folosi formule de lapte extensive hidrolizate iar în formele cu enteropatie severa şi malabsorbtie solutii de aminoacizi. Acest regim va fi mentinut 1-6 ani cunoscandu-se faptul ca APLV dispare dupa vârsta de 3 ani la 87% din copii. Dupa 12-18 luni se poate incerca testul de incarcare cu lapte ce va fi repetat annual pana la constatarea redobandirii tolerantei la proteinele din laptele de vaca pentru a nu priva copilul de o alimentaţie normala. Preparatele lactate sau solutiile sintetice ce se folosesc în APLV cu avantajele şi dezavantajele lor sunt prezentate în tabel 1.

Tab.1. Formule dietetice hipoalergice şi lapturi în APLV

Modul de preparare	Denumire	Indicaţii avantaje
Formule partial hidrolizate – lapte hipoalergic HA		
Hidrolizate partiale ale proteinelor lactoserului	Humana HA1, HA2, HA3 Galia HA Milumil HA 1 şi 2 Novolac HA 1 şi 2 Nan HA 1 şi 2	Contin cantitati mari de reziduri antigenice ce pot determina simptome în APLV Indicatie în scop profilactic
Hidrolizate partiale din proteinele lactoserului şi cazeina	Entamil HA	Aceleasi indicaţii

Modul de preparare	Denumire	Indicaţii avantaje
Formule partial hidrolizate(lapte hipoalergic) ce nu poarta emblema HA		
Hidrolizate partiale din	Omneo 1 şi 2	Au aceleasi proprietati şi

proteinele lactoserului	Conformal 1 şi 2 Lacto pregomin	indicaţii ca şi formulele HA
Formule extensiv hidrolizate		
Hidrolizate din proteinele lactoserului	Alfare Pepti junior	Indicate în APLV
Hidrolizate de cazeina	Nutramigen Pregestimil	Recomandate în toate formele de APLV
Hidrolizate de soia şi collagen de porc fara lactoza	Pregomin	Dezavantaje - cost ridicat - gust neplacut - risc de poluare microbiana în timpul utilizarii
Solutii de aminoacizi		
Solutii de aminoacizi cu hidrocarbonati, grasimi cu lanturi scurte şi medii, oligoelemente, vitamine	Neocate (sugari) Pregomin SA Neocate advance (1-3 ani)	Forme severe de APLV cu enterocolita trenanta şi sindrom carential sever Preturi de cost ridicate
Lapte de soia		
Formule dietetice în care proteinele sunt obţinute din soia	Humana SL Vegelact Nansoy Soyamilk Isomil Nutricare	20-45% din sugarii cu APLV prezinta şi alergie la proteinele din soia Avantaje - preturi de cost mici - gust placut
Lapte de capra/oaie		
Nu contin proteine bovine	Lapte pentru copii sub forma de pulbere numai în S.U.A şi Africa de Sud	Similitudine ridicata între proteinele din laptele de capra/oaie şi proteinele din laptele de vaca neconferind siguranta în APLV

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia este favorabila şi prognosticul excellent dupa excluderea completa a proteinelor din laptele de vaca din alimentaţia copilului(cu conditia ca diagnosticul sa fie stabilit în timp util).

Restabilirea tolerantei la proteinele din laptele de vaca se face dupa 1-6 ani . La vârsta de 3 ani 87% din pacienţi APLV a disparut. La unii copii alergia la alone, nuci şi peste poate persista toata viata.

In absenta dietei de excludere riscul vital este posibil prin anafilaxie acuta, malnutritie şi sindrom carential sever.

Profilaxia consta în :

- identificarea copiilor cu risc (istoric familial de boi alergice)
- recomandarea alimentaţiei naturale în primele 4-6 luni cu prelungirea acesteia cat mai mult posibil
- introducerea dupa 6 luni a alimentelor solide şi eliminarea laptelui de vaca şi a oului în primele 12-24 de luni
- prudent este şi excluderea din alimentaţia mamei care alapteaza în primele 6 luni a laptelui de vaca, oului, alunelor şi pestelui
- daca nu este posibila alimentaţia naturala se va folosi o formula de lapte hipoalergic partial sau total hidrolizat 4-6 luni

- diversificarea alimentaţiei se va face tardiv cu produse hipoalergice , nucile, capsunile, citricele, alunele, crustacee, scoici introducandu-se cel mai tardiv

Nici o masura mai sus descrisa nu asigura o protectie 100% dar evita aparitia formelor severe de boala.

VIII.16. BOALA CELIACĂ

E. CÎRDEI, LAURA TRANDAFIR

Clasic, **boala celiacă** (enteropatia prin sensibilizare la gluten, enteropatia glutenică) reprezintă o afecţiune enterală cronică produsă de intoleranţa la gluten şi caracterizată prin: sindrom de malabsorbţie asociat cu atrofie vilozitară, răspuns clinic şi morfologic la excluderea glutenului din alimentaţie şi reapariţia semnelor clinice şi/sau numai histologice dupa reintroducerea glutenului în alimentaţie .

In prezent boala celiaca este definita ca o enteropatie mediata imun determinata de o sensibilitate permanenta la gluten la indivizi susceptibili genetic.

BC silenţioasă sau **asimptomatică** se caracterizează prin prezenţa leziunilor de atrofie vilozitară la nivelul mucoasei intestinale în absenţa simptomatologiei clinice.

BC latentă se defineşte prin existenţa mucoasei intestinale normale la copiii care au un conţinut normal de gluten în dietă, dar care vor dezvolta boala clinic evidentă tardiv. Singura modificare întâlnită la aceşti co ...). Pentru a exprima variabilitatea expresi ... ui celiac” (figura 1) introdus de Richard L

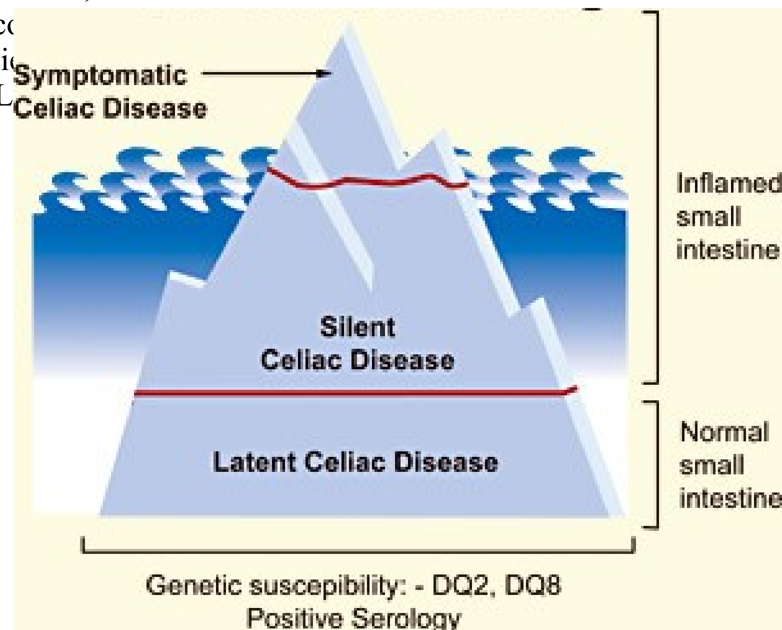


Figura 1. Iceberg-ul celiac

Epidemiologie

Incidenţa şi prevalenţa bolii celiace au crescut odată cu utilizarea testelor serologice de screening a bolii celiace (tabelul 1).

În prezent, se consideră că în Europa boala celiaca reprezintă una din cele mai frecvente boli determinate genetic, cu o prevalenţă de 1 la 130-300.

Etiopatogenie

Mecanismele etiopatogenice ale bolii celiace recunosc o intricare a factorilor de mediu, genetici şi imunologici.

Tabelul 1. Prevalenţa bolii celiace determinată pe baza manifestărilor clinice comparativ cu testele screening (dupa Fassano A., Catassi C. - *Current approches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum*, Gastroenterol 2001; 120: 636-651.

Aria geografică	Prevalenţa pe baza diagnosticului clinic	Prevalenţa pe baza testelor de screening
Brazilia	?	1 : 400
Danemarka	1:10000	1: 500
Finlanda	1:1000	1 : 130
Germania	1:2300	1 : 500
Italia	1:1000	1 : 184
Irlanda	1:4500	1 : 198
Norvegia	1:675	1 : 250
Sahara		1 : 70
Slovenia		1 : 550
Suedia	1:330	1 : 190
Marea Britanie	1:300	1 : 112
SUA	1:10000	1 : 111
Franţa	1: 1000-1500	1 : 200-400

Factorii de mediu

Factorul nociv în boala celiaca este reprezentat de fracţiunea proteică (*glutenul*) a cerealelor „toxice": *grâul, secara, orzul* şi, probabil, *ovăzul*. Factorii responsabili sunt reprezentati de gliadinele din gluten (40 de fractii gliadinice), cele mai toxice fiind gliadina şi prolina. Prolaminele din grâu se caracterizează printr-un conţinut mare în glutamină (>30%) şi prolină (>15%), în timp ce prolaminele netoxice din orez şi porumb au un conţinut scăzut în glutamină şi prolină. În ceea ce priveşte toxicitatea prolaminelor din ovăz (avenine) se pare că numai consumarea unor cantităţi mari de ovăz ar putea declanşa boala celiaca (tabelul 2).

Tabelul 2. Proteinele cerealelor implicate în producerea bolii celiace

Cereale	Prolamine	Compoziţie	Toxicitate
Grău	α Gliadină	36% G, 17-23% P	+++
Orz	Ordeină	36% G, 17-23% P	++
Secară	Secalină	36% G, 17-23% P	++
Ovăz	Avenine	↑ G, ↓P	+
Porumb	Zeine	↓ G, ↑ A,L	-
Mei		↓ G, ↑A,L	-
Orez		↓ G, ↑A,L	-

(A - Alanină, L - Leucină, P – Prolină, G – Glutamină)

Infecţiile virale – exista secvente homologe între alfa gliadina şi adenovirusul tip 12 şi 7, virusul rubeolei şi herpesvirus.

Factorii genetici

Importanţa factorilor genetici în apariţia bolii celiace a fost sugerată în primul rând de frecvenţa sa crescută în familiile bolnavilor comparativ cu frecvenţa constatată în populaţia generală. La rudele de gradul I ale pacienţilor cu boala celiaca prevalenţa bolii variază între 8 şi 18%, iar la gemenii monozigoţi este de 70%.

Contribuţia genelor complexului major de histocompatibilitate localizat pe braţul scurt al cromozomului 6 în apariţia bolii celiace este bine documentată. Iniţial a fost descrisă asocierea BC cu HLA-A1 şi HLA-B8.

Ulterior s-a dovedit că boala celiaca este frecvent asociată cu moleculele HLA de clasă II : HLA DQ2, DQ8. HLA DQ2 se gaseste la 85-95% dintre pacienţi şi HLA DQ 8 la 5-15% dintre pacienţi.

Studiile au aratat ca sub 2% dintre toti purtatorii DQ2 au boala celiaca iar concordanta pentru frati identici HLA este de 30-40%, ceea ce sugereaza existenta genelor non-HLA aditionale.

Determinantii majori ai bolii celiace sunt : peptidele de gluten imunogenice, antigenele HLA DQ2/DQ8 şi transglutaminaza tisulara.

Patogenia bolii celiace

În prezent există numeroase argumente care pledează în favoarea mecanismului imunologic : perturbarea primară a imunităţii celulare şi, secundar, a imunităţii umorale.

Introducerea glutenului în alimentaţie declanşează o cascadă de reacţii imune responsabile de apariţia leziunilor intestinale. Primele modificări ale reacţiilor imune mediate celular sunt infiltrarea cu limfocite T (CD4+, CD25+) în lamina propria şi un infiltrat intraepitelial masiv. Interacţiunea limfocitelor sensibilizate cu glutenul din lumenul intestinal conduce la activarea limfocitelor CD4+ tip Th-1 din lamina propria cu lezarea mucoasei printr-o interacţiune complexă: producerea unor nivele crescute de interferon γ, activarea limfocitelor intraepiteliale citotoxice, precum şi prin metaloproteinazele derivate din celulele stromale. Creşterea secreţiei de factor de creştere a keratinocitelor (KGF – keratinocyte growth factor) din celulele stromale va determina eliberararea citokinelor de către limfocitele T: IL-1β şi TNF α.

LIE reprezintă markerul imunologic tisular din BC. La pacienţii cu BC activă marea majoritate sunt de tip CD 8+. Limfocitele T tip CD3+, CD4-, CD8- sunt, de asemenea, crescute în BC. LIE au în special receptori (TCR – T cell receptor) γ/δ versus α/β. În lamina propria predomină limfocitele CD4+ cu receptori α/β cu rol cheie în patogenia BC prin eliberare de citokine ce determină înjuria epitelială şi alterează caracteristicele arhitecturale epiteliale (245,296).

Imunitatea mediată umoral este reprezentată de anticorpii antireticulină, anticorpii antigliadină, anticorpii antiendomisium, anticorpii antitransglutaminază

Transglutaminaza tisulară a fost identificată ca un autoantigen recunoscut de anticorpii antiendomisium.

Tabloul clinic

Manifestarile clinice ale BC variază în funcţie de vârsta la care debutează boala. Iniţial, Samuel Gee a afirmat că boala debutează între 1 şi 5 ani. În prezent, se ştie că debutul BC poate fi întâlnit la orice vârstă, de la sugar la vârstnic.

Varsta de debut depinde de momentul introducerii glutenului în alimentaţie.

BC cu debut precoce se manifesta prin varsaturi şi scaune apoase.

Clasic, BC debuteaza în jurul varstei de 18 luni. în cateva săptămâni sau luni se contureaza triada clasica reprezentata de diaree cronica, abdomen marit de volum şi malnutritie.

Aspectul general al copilului este frapant prin semnele de panmalabsorbtie: diminuarea ţesutului celular subcutanat, abdomen proeminent, meteorizat, "topirea" maselor musculare.

Diareea cronică reprezintă cel mai frecvent simptom al BC la sugar şi copilul mic: scaunele de tip steatoric sunt păstoase, lucioase, decolorate, fetide, voluminoase, cu resturi alimentare nedigerate. Bolnavii pot prezenta în evoluţie episoade recurente de diaree severă, cu scaune apoase - abundente şi heshidratare acuta (criza celiacă).

Anorexia este cvasiconstanta, iar uneori precede diareea.

Vărsăturile, întâlnite incostant, sunt caracteristice perioadei de stare .

Aspectul general al copilului este frapant prin semnele de panmalabsorbtie: diminuarea ţesutului celular subcutanat, abdomen proeminent, meteorizat, "topirea" maselor musculare.

Rahitismul, edemele hipoproteice, paloarea tegumentelor, semnele carenţei de vitamina A (dermatoze, distrofia firului de par), de vitamina K (echimoze, epistaxis, hematoame), limba geografică, dentiţia întârziată sunt consecinţele malabsorbţiei întâlnite la copiii cu boala celiaca.

Întârzierea în dezvoltarea psihomotorie şi modificările comportamentale (copilul devine trist, apatic, uneori agresiv) sunt frecvent întâlnite la copiii cu boala celiaca.

Debutul tardiv al bolii este insidios, boala celiacă la copilul mare manifestandu-se frecvent prin retardul cresterii, la care se pot asocia durerile abdominale recurente, anemia rezistentă la tratament, sechelele de rahitism, anorexia, constipaţia, tulburările de comportament şi pubertate întârziată la adolescent. Uneori, aceşti copiii prezintă episoade de diaree cronică în antecedente.

Formele clinice ale bolii celiace întâlnite la copil sunt:

1. Boala celiacă "clasică" întâlnită la copilul cu vârsta între 9 şi 18 luni se caracterizează prin falimentul creşterii, anorexie, modificarea caracterului scaunelor (abundente, decolorate, frecvente).

2. Boala celiacă manifestă la copilul sub 9 luni se caracterizează prin vărsături, diaree cu scaune apoase de cele mai multe ori cu stare generală gravă.

3. Boala celiacă manifestată prin constipaţie se întâlneşte la aproximativ 20% din copii, aceştia prezentand intestin hipoton, cu importantă distensie abdominală, punand probleme de diagnostic diferenţial cu boala Hirschprung.

4. Boala celiaca cu manifestări atipice întâlnită tardiv se manifestă prin dureri abdominale recurente, varsaturi, stomatita aftoasa recurenta, anemie rezistentă la tratamentul cu fier, osteoporoză, defect al smaltului dentar, artrita recurenta, dermatita herpetiforma, pubertate intarziata, hepatita, talie mică. Talia mică (nanism intestinal Herter) poate fi singura manifestare a bolii celiace. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu hipotrofie staturală şi pubertate întârziată la care s-a efectuat biopsia intestinală au prezentat atrofie vilozitară.

5. Boala celiaca asociată cu alte afecţiuni este probabil subestimată în prezent, la aceşti copii BC putand fi asimptomatică sau manifestările clinice pot fi atribuite bolii asociate. Studiile de screening au evidenţiat o prevalenţă crescută a bolii celiace în diabetul zaharat tip1, dermatita herpetiformă, fibroza chistică, boala Crohn, sindromul Down, sarcoidoza, bolile tiroidiene, deficitul selectiv de IgA.

Manifestarile neuropsihice descrise la unii pacienţi cu boala celiaca sunt reprezentate de epilepsie, ataxie,calcificări occipitale bilaterale, depresie, migrena, autism.

Investigaţii paraclinice

1. Investigaţii pentru evaluarea biologică a sindromului de malabsorbţie

Anemia este prezenta la aproape 1/3 dintre copiii cu BC, adesea microcitara, cu hiposideremie, rar macrocitara, consecinta carentei în folati.

Timpul de protrombină este crescut secundar malabsorbţiei vitaminei K.

Hipoproteinemia moderată afectează aproape jumătate dintre copiii cu boala celiaca, cu hipoalbuminemie.

Hipocolesterolemia este inconstantă (30%) şi se însoţeşte de scăderea nivelului plasmatic al vitaminelor liposolubile (A, E, D).

Malabsorbţia vitaminei D şi a calciului sunt responsabile de anomaliile metabolismului fosfocalcic.

Exista carente în Mg, Zn, Cu, vitamina B6.

2. Examenul scaunului. Evidenţierea grăsimilor în scaun prin coloraţia Sudan este considerată un test screening în boala celiaca. Determinarea cantitativă a steatoreei prin metoda Van de Kamer a arătat că în celiachie se pierd 15-30% (normal până la 10%) din grăsimile ingerate sau peste 4,5g/24 ore la copii şi peste 3,5g/24 ore la sugar.

3. Testele de toleranţă orală cele mai folosite pentru diagnosticul bolii celiace au fost testul la D-xiloză şi testul de toleranţă la lactoză, iar ulterior testul hidrogenului expirat.

5. Teste imunologice sunt utilizate ca teste de screening în grupele populaţionale cu risc (rude ale pacienţilor cu BC, sindroame de malabsorbţie oligo- sau paucisimptomatice, boli asociate) sau ca

teste cu valoare diagnostică în vederea reducerii necesităţii efectuării biopsiei de mucoasă intestinală în scop de monitorizare a evoluţiei bolii celiace sub tratament şi a complianţei la regimul fara gluten.

Anticorpii antigliadină (AAG) reprezintă primul marker serologic descoperit în BC.

Valoarea testului este limitată în două împrejurări: la copii cu deficit de IgA şi cu haplotip negativ HLA-DR17 şi DR7, unde AAG au valori mai scăzute.

Anticorpii antireticulină (AAR) tip IgG au valoare diagnostică limitată, în timp ce anticorpii IgA au o înaltă sensibilitate (97%) şi specificitate (98%).

Anticorpii antiendomisiali (IgA) au un nivel seric crescut atât în boala celiaca, cât şi în dermatita herpetiformă. Sensibilitatea şi specificitatea pentru boala celiaca este de aproximativ 100%.

Anticorpii antitransglutaminază tisulară (IgA) se consideră că au specificitate şi sensibilitate aproape perfecte pentru boala celiaca.

Tabelul 3. Diagnosticul imunologic în boala celiaca

	AEM IgA	**AAR IgA**	**AAG IgA**	**AAG IgG**	**AtTT**
Sensibilitate	100%	91%	91%	76%	85%
Specificitate	90%	99%	85%	88%	97%
VP a TP	91%	91%	45%	46%	
VP a TN	100%	99%	99%	97%	

(VP-valoare predictivă, TP-test pozitiv, TN-test negativ)

Modificările răspunsului imun celular: imunitatea celulară este deprimată în faza activă a bolii independent de starea nutriţională a subiectului (testul de transformare limfoblastică în prezenţa fitohemaglutininei şi IDR la tuberculină).

6. Bilanţul genetic: stabilirea haplotipului de susceptibilitate HLA este util în special la subiecţii la care există dubii diagnostice după explorarea uzuală prin teste malabsorbtive, serologice sau morfologice. Alelele HLA asociate cu boala celiaca sunt DQ2 la 95% dintre bolnavii celiaci şi DQ8 la 5 % dintre acestia. Negativitatea pentru DQ2 şi DQ 8 exclud boala celiaca de cu o confidentialitate de 99%.

7. Biopsia intestinală este singurul examen indispensabil în stabilirea diagnosticului, care permite evidenţierea leziunilor anatomopatologice de atrofie vilozitară totală sau subtotală foarte sugestive, dar nespecifice.

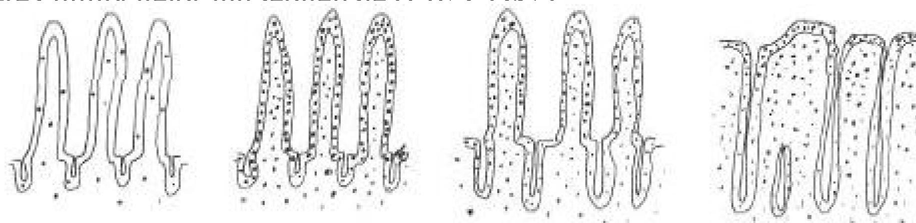
Modificările histologice caracteristice bolii celiace sunt:

- atrofia vilozitară subtotală pana la totală (înălţimea normală este de 300-450 μm, ocupând aproximativ ¾ din grosimea mucoasei).

- hipertrofia criptelor: se constată numeroase mitoze, creşterea în lungime a criptelor şi scăderea raportului vilozitate/criptă.

- creşterea limfocitelor intraepiteliale (LIE CD8+)

- creşt ... ite.



Marsh 0 **Marsh I** **'Marsh II** **Marsh III**

Figura 2. Clasificarea Marsh a leziunilor histologice din BC

Clasificarea Marsh (figura 2) din 1992, revizuita de Rostami în 1999, permite stadializarea leziunilor anatomopatologice ale mucoasei intestinale în boala celiaca, astfel :

MARSH 0 se caracterizează prin aspectul normal al mucoasei.

MARSH I se caracterizează prin arhitectură normală a mucoasei intestinale, creşterea LIE (peste 30 limfocite la 100 enterocite).

MARSH II se caracterizează prin creşterea LIE asociata cu hiperplazia glandulara şi index mitotic crescut în cripte.

MARSH III se caracterizează prin creşterea LIE, hiperplazie glandulara şi diferite grade de atrofie vilozitara:

- **MARSH III A** - atrofie vilozitară parţială (vilozităţi scurtate)
- **MARSH III B** - atrofie vilozitară subtotală (există atrofie vilozitară clară, dar vilozităţile se pot recunoaşte)
- **MARSH III C** - atrofie vilozitară totală (absenţa vilozităţilor aproape în totalitate).

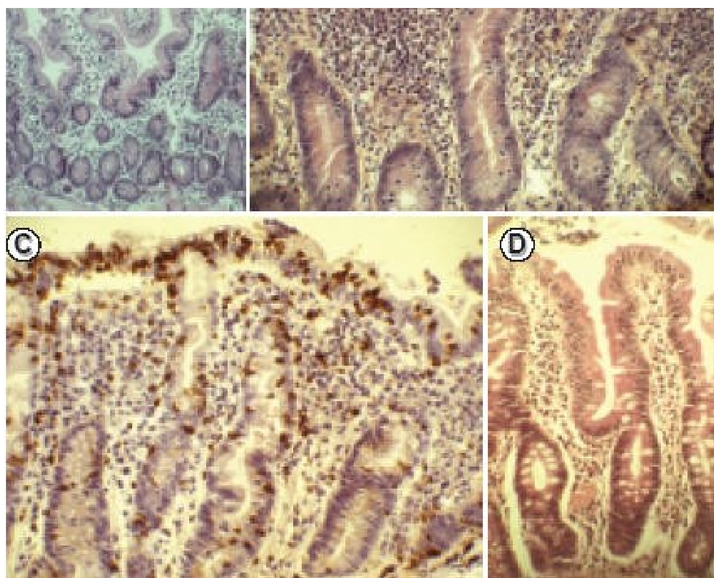


Figura 3: Biopsie intestinală duodenală fixată în formol şi colorată cu hematoxilin-eozină *(A,B,D) şi imunohostochimie prin tehnică de imunoperoxidare (C): A-Duoden normal, B-BC activă tipică, C-Imunohistochimie, D-Refacerea mucoasei duodenale după un an de regim fara gluten (după N.C.Bensussan, MEDICINE/SCIENCES, 2001)*

Imunohistochimia – anticorpii anti-CD3 demonstrează că infiltratul cu limfocitele T predomină la nivelul epiteliului intestinal.

Fibroscopia digestivă superioară. Markerii endoscopici care sugerează atrofie vilozitară sunt: pliuri curbe paralele, aspect mozaicat al mucoasei, vase superficiale bine vizibile.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic stabilite de ESPGAN în 1970 impuneau efectuarea a trei biopsii: prima în momentul diagnosticării bolii pentru confirmarea atrofiei vilozitare, a doua după o perioadă de excludere a glutenului din alimentaţie (2 ani), pentru evidentierea remisiunii histologice şi a treia după proba de provocare cu gluten (3-6 luni) cu recadere histologica.

Odata cu dezvoltarea testelor imunologice Grupul de Lucru ESPGAN a revizuit criteriile de diagnosticale bolii celiace la copil, astfel:

1. Biopsia intestinală iniţială în vederea demonstrării atrofiei vilozitare cu hiperplazia criptelor şi anomaliilor epiteliului de suprafaţă.

2. Remisiune clinică completă după excluderea glutenului din alimentaţie însoţită de detectarea anticorpilor AAG, AAE, ATG în momentul stabilirii diagnosticului şi disparitia lor dupa regimul fara gluten.

3. Proba de „provocare cu gluten” nu este obligatorie dar este efectuată numai în anumite situaţii:

- dacă există incertitudini în ceea ce priveşte diagnosticul iniţial (nu a fost detectată biopsia iniţială, fragmentul prelevat prin biopsie a fost insuficient sau aspectul histologic nu a fost tipic pentru boala celiaca)

- la toţi copiii cu vârsta sub doi ani în momentul diagnosticului în vederea excluderii altor cauze de atrofie vilozitară: intoleranţa la proteinele laptelui de vaca, intoleranţa tranzitorie la gluten, sindromul postenteritic, infestarea masiva cu Giardia lamblia, poluarea bacteriana,iareea intractabila a sugarului, malnutritia protein-calorica, deficienta imuna primar

- adolescentii care doresc sa revina la dieta cu gluten – cand este necesara dieta cu gluten.

Diagnostic diferential

- intoleranţa la proteinele laptelui de vaca
- infestarea masiva cu lamblia
- abetalipoproteinemia, boala Anderson – tablou clinic identic cu boala celiaca dar la biopsia intestinala vilozitatile sunt normal conformate, iar enterocitele au citoplasma boagata în grasimi.

Tratament

Principiul terapeutic esenţial în BC este reprezentat de excluderea tuturor alimentelor care contin gluten din alimentaţie pe întreg cursul vieţii. Încă de la descrierea iniţială a bolii, medicul englez Samuel Gee a afirmat că:”**dacă această boală se va vindeca, dieta este cea care va face acest lucru”**.

Puseurile acute vor fi tratate iniţial ca o gastroenterită acută cu sau fără sindrom de deshidratare acută, după care se va trece treptat la o alimentaţie corespunzătoare vârstei, dar fără gluten.

La iniţierea dietei nu este posibilă administrarea unui regim alimentar bogat în principii nutritive şi calorii din cauza anorexiei (aport scăzut), malabsorbţiei şi malnutriţiei (toleranţă digestivă scăzută). Necesarul caloric va fi crescut, cât mai repede posibil, cu 25% mai mult decât necesarul obişnuit, ajungându-se până la un aport de 150 –180 kcal/kg/zi, dacă bolnavul tolerează. Excluderea dizaharidelor (lactoza) în primele 1-2 săptămâni (maxim 3-4 săptămâni) necesită administrarea unui preparat delactozat de lapte. Ulterior, lactoza poate fi introdusă progresiv în dietă şi nu mai mult decât echivalentul unui prânz de lapte. Sunt excluse grăsimile cu lanţ lung din dietă pe o perioadă mai mare de 3-4 săptămâni, timp în care se recomandă administrarea trigliceridelor cu lanţ mediu. Aportul de vitamine, săruri minerale şi oligoelemente trebuie să fie optim: acidul folic se administrează pe o perioadă de 1-2 luni; administrarea de vitamină B12 este rareori necesară la copiii cu BC; corectarea deficitelor de vitamina A, D, E, K; administrarea preparatelor de fier şi a preparatelor de calciu.

Regimul fara gluten va continua toata viata. Sunt interzise toate alimentele care contin faina de grau: paine, biscuiti, paste fainoase, piscoturi, conserve, etc

Efectul regimului fara gluten este spectacular: tulburarile de comportament dispar în cateva zile, scaunele se normalizeaza în 2-3 săptămâni, curba ponderala devine ascendenta în primele 2 luni, iar talia revine la normal în 1-2 ani dupa regim.

VIII.17. BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ A INTESTINULUI

E. CÎRDEI, LAURA TRANDAFIR

Boala inflamatorie intestinala cronica idiopatica reuneste la copil şi adolescent colita ulcerativa (CU) şi boala Crohn (BC). Desi aceste boli prezinta diferente patogenice şi anatomopatologice cele doua afecţiuni grupate impreuna datorita unor similitudini epidemiologice, imunologice, clinice şi terapeutice.

Etiopatogenia BC şi a CU este incerta , ambele avand ca substrat morfologic un proces inflamator cronic.

Factorul genetic poate fi probat prin antecedentele familiale de boala prezente la 15-25 % dintre pacienţii , prezenta unor antigene de histocompatibilitate ca HLA B27 (în prezenta asocierii cu artrita), HLA 2 (în boala Crohn). Factorul genetic ar putea fie sa produca anomalii de reglare a raspunsului imun al intestinului fata de diverse agresiuni cat şi alterarea permeabilitatii mucoasei intestinale.

Doua teorii patogenice incearca sa explice boala : teoria imunologica şi teoria vasculara. Conform primei teorii un factor de agresiune (cel mai probabil infectios, provenit din flora intestinala) penetreaza mucoasa (posibil mai permeabila) şi declanseaza raspunsul imun al gazdei, cu producere de anticorpi specifici, complexe imune (antigen-anticorp) şi diferiti mediatori ca prostaglandine, leucotriene sau radicali de oxigen, care, datorita anomaliilor de reglare a raspunsului imunconditionate genetic intretin inflamaţia cronica. Vasculita ar fi elementul esential în patogeneza bolii ce determina toate modificarile morfologice conform teoriei vasculare.

Manifestarile clinice în boala intestinala cronica sunt reprezentate de simptome digestive, generale şi extraintestinale, precum şi de sindrom carential variabil în funcţie de durata evoluției şi sediul leziunilor.

Modalitati de debut :

- C.U. debuteaza de obicei între 10-15 ani , cu manifestari acute (în general), diaree, hematochezie , durere abdominală , dar debutul poate fi şi cronic, cu diaree cronica şi malnutritie.
- B.C. debuteaza în jurul varstei de 12 ani, caracterizandu-se prin durere şi diaree profuza (în afectarea colonica) apoi malnutritie complexa şi malabsorbtie.

Datorita simptomatologiei foarte asemanatoare în perioada de stare între cele doua entitati numai datele statistice pot orienta incadrarea.

Ca manifestari generale :

- febra medie este prezenta la 40% din cazuri în C.U. şi în 55-70% din cazuri în B.C.
- retardul ponderal si/sau statural este rar intalnit în C.U. (sub 10%) şi frecvent în B.C. (40-70%)
- sindromul carential complex este mai frecvent în B.C. (20-65%) fata de C.U. (10%)
- anemie hipocroma se intalneste intr-o proportie de 50% la bolnavii cu C.U. şi într-un procent de 85% în B.C. ,fiind macrocitara
- modificarile psiho-afective sunt frecvente în ambele entitati.

Manifestarile digestive sunt cele ce domina tabloul clinic în ambele entitati.

In C.U. diareea este prezenta în 93% din cazuri fiind severa şi frecvent nocturna, scaunele continand mucus, sânge şi puroi, pe cand în B.C. diareea este prezenta în 66% din cazuri de gravitate medie, fecvent intermitenta , rareori scaunele prezentand produsi patologici. Hematochezia este foarte frecventa în C.U. (90%) fata de B.C. unde apare mai rar şi tardiv (30%).

Durerea abdominală este prezenta la toti bolnavii cu B.C. , este situata cel mai frecvent în flanc şi fosa iliaca dreapta. în C.U. durerea este declansata de defecatie . are caracter colicativ, este insotita de tenesme, proctalgii şi are sediul în hipogastru şi flancul stâng.

Anorexia severa este aproape constanta în B.C. Greturile şi varsaturile se intalnesc într-un procent de 20-35% în ambele afecţiuni.

Manifestarile extraintestinale sunt expuse în tabel.

Tabel I. Manifestari extraintestinale în B.C şi C.U. (dupa Oana Marginean)

ENTITATI	C.U.	B.C.
Eritem nodos	+	++
Pioderma gangrenosum	+++	+/-
Leziuni perianale	-	+++
Ulceratii aftoide bucale	-	+++
Artralgii/artrita	++	++
Spondilita ankilopoetica	++	+
Degete hipocratice	+	++
Uveita	+	++
Steatoza hepatica	+	+
Hepatita cronica autoimuna	+	+
Litiaza biliara	+	+
Colangita sclerozanta	++	-

Morfopatologie

Leziunile pot fi prezente în orice zona a tubului digestiv , de la cavitatea bucala pana la rect şi au caracter transmural în B.C. pe cand în C.U. leziunile sunt prezente în regiunea rectosigmoidiana intr-o proportie de ≥50%, extinse pana la flexura stânga a colonului ≥ 25% sau în tot colonul (pancolita) în proportie de 20%.

Examenul histopatologic intimapina uneori mari dificultati în diferentierea celor doua boli. Astfel pentru C.U. patognomonice sunt urmatoarele leziuni : inflamaţia acuta difuza dar superficiala cu abcese ale criptelor şi depletia celulelor calciforme şi probabil distorsionarea usoara sau moderata a criptelor, depletie de mucus, atrofia mucoasei.



Fig 1: Aspect histologic în Colita Ulceroasa

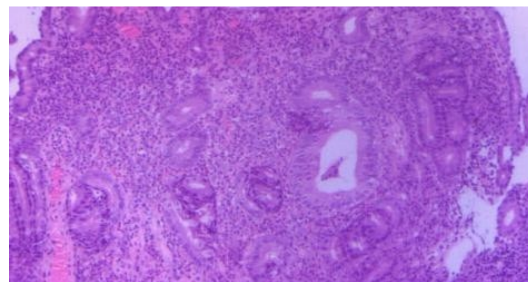


Fig. 2 Aspect histologic în boala Crohn

Pentru B.C. sugestive sunt urmatoarele leziuni : inflamaţie (submucoasa şi transmurala), agregate limfocitare, depletie de mucus iar patognomonice sunt granuloamele necazeoase, ulceratii şi fisuri.

Exista şi posibilitatea existenţei de leziuni ce aparţin ambelor boli (colita nedeterminata în 15% din cazuri).

Investigaţii paraclinice

1) Examene coprologice : scaunul are pH acid, examen microscopic al scaunului pentru digestie (resturi incomplet digerate în toate sectoarele alimentare), steatoree cantitativa, teste bacteriologice, virusologice prin coproculturi repetate, teste coproparazitologice , decelare de hemoragii oculte (reactia Gregerson), studiul markerilor inflamatori.

2) Teste bio-umorale – VSH crescut, leucocitoza, PCR prezenta, eozinofilia crescuta în absenta parazitozei sugereaza B.C. , trombocite şi factor VIII moderat crescuti în puseu , p.ANCA(+ în C.U.) , IL1, IL6, TNFα – markeri inflamatori ce cresc în puseu

3) Sindromul carential – anemie hipocroma , hipoalbuminemie , deficite de Fe, Cu, Ca, Zn, Mg , K, deficite vitaminice

4) Metode imagistice

- endoscopia digestiva superioara şi recto-sigmoidoscopia sunt cele mai importante metode pentru diagnostic, permitand şi prelevarea de fragmente de mucoasa pentru examenul histologic.

- examenul radiologic, ecografia abdominală, CT, RMN sunt utile pentru completarea diagnosticului şi a complicatiilor.

Diagnosticul pozitiv – se bazeaza pe datele anamnestice , clinice (diaree, dureri abdominale, slabire), pe aspectele endoscopice şi pe examenul histopatologic (esential pentru diagnostic)

Diagnosticul diferential – trebuie facut în primul rand între cele doua entitati (BC şi CU) şi cu colitele (gastroenteritele) de origine bacteriana (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter), virale sau parazitare (Entamoeba hystolitica).

Evoluţia bolii inflamatorii intestinale este cronica şi /sau în pusee separateprin perioade de remisiune. Complicatiile cele mai frecvente sunt reprezentate de obstructia intestinala, sindromul de ansa oarba, fistulizarea interna cu aparitia de abcese , megacolon toxic, hemoragii masive sau malignizare(carcinoame). Consecinta este malnutritia cu sindrom carential complet. Prognosticul ramane rezervat datorita evoluției cronice cu complicatii frecvente, cu malnutritie şi risc crescut de malignizare.

Tratament

Tratamentul bolii inflamatorii intestinale cronice cuprinde urmatoarele mijloace : dietetice (nutritionale), medicale, chirurgicale şi psihoterapeutice.

1. Terapia nutritionala se poate realiza

- pe cale orala, în puseul acut , forme usoare şi medii alimentaţia trebuie sa evite iritatia fizica sau mecanica. Se creste aportul proteic (2,4 -3 g Kgc/zi), aport de trigliceride cu lant mediu, ulei de peste polisaturat (reduce inflamaţia mucoasei) şi vitamina B12, acid folic şi saruri minerale(calciu, fier). Se va exclude lactoza din alimentaţie.

- pe sonda duodenala – alimentaţie nocturna continua pentru combaterea malnutritiei folosind preparate de tip Isocal, Ensure etc.

- nutritie parenterala totala indicata în puseele severe, colita fulminanta, preoperator sau dupa rezectii multiple chirurgicale.

2. Terapia medicamentoasa este în principal patogenica, adresandu-se mecanismului inflamator imunologic , antiinfectioasa şi probiotica pentru reglarea florei intestinale

Corticoterapia

- în puseul acut : - HHS 10 mg kg/zi (în doua prize)

- ACTH 80 U / 1,73 m²

- hemisuccinat de metilprednisolon 30 mg/Kg/zi, 3-5-10 zile în perfuzie lenta

- dupa ameliorare : Prednison sau Prednisolon 1-2 mg/kg/zi (maxim 60 mg/zi în 2-4 prize) timp de 4-6 săptămâni (pana la obtinerea remisiei) apoi scăderea dozei cu 5 mg (la 7-10 zile) pana la o doza minima alternative de 0,25-0,35 mg/zi la 2 zile. în timpul scaderii dozei se introduce acid-5-aminosalicilic sau imunomodulator pentru mentinerea remisiei.

Se prefera preparate cu efecte sistemice minime ca Budenoside (Entocort) în BC şi Budenofalk în CU. Clismele şi supozitoarele cu hidrocortizon acetate, prednisolon, entocort, rectovalone sunt rezervate formelor cu colita stânga şi rectita.

Preparate de acid-5-aminosalicilic (5-ASA)

Au acţiune antiinflamatoare , imunomodulatoare, probiotica.

Mesalazina (Pentasa, Salofalk, Rowasal) este în prezent cea mai utilizata ,actionand pe intregul intestin subtire şi colon. Doza de atac este 10-15mg/kg/zi crescandu-se progresiv (7-10 zile) la 25-50 mg/kg/zi (maximum 100 mg/kg/zi şi 4 g /zi) în 2-3 prize timp de 3-4 săptămâni. Fie se mentine doza de inducere a remisiei fie se reduce treptat la 15-25-40 mg/kg/zi în funcție de evoluție minumim 2 ani. în formele localizate de boala se poate administra sub forma de supozitoare (de 500 şi 1000mg) sau clisme (1-4 g la 60 ml suspensie) la 2-3 zile.

Sulfasalazina, Olsalazina, Balsalazida şi Ipsalazida actionand numai la nivelul colonului au o utilizare mai limitata.

Toate preparatele pe baza de 5-ASA sunt indicate în inducerea remisiei în formele usoare şi medii sau pentru mentinerea remisiei.

Imunosupresoare – imunomodulatoare

Efectele instalandu-se lent se folosesc în mentinerea remisiei induse prin corticoterapie.

Preparate :

- Imuran 1,5- 2,5 mg/kg/zi
- 6 Mercaptopurina 1- 1,5 mg/kg/zi
- Metrotrexat 7,5-15 mg/m²/săptămână i.m apoi per os (efectele apar dupa 4 săptămâni - 4 luni)
- Ciclosporina A 2-4 mg/kg/zi i.v. 7-10 zile apoi 4-8 mg/kg per os 8-12 săptămâni

Tacrolimus (FK-506), micro-phenolate mofetil (µMF) sunt preparate mai noi cu efecte foarte bune ca şi Octreotidul (somatostatina) utilizat în tratamentul fistulelor enterale sau inhibitori ai lipooxigenazei (Zileuton , A-6400).

Terapia biologica de inalta specificitate foloseste medicamente obţinute prin inginerie genetica avand drept scop blocarea TNFα (citokina proinflamatorie ce regleaza productia a numerosi mediatori ai inflamaţiei)

Terapia este indicate dupa epuizarea fara succes a medicatiei cortizonice, imunosupresoare şi cu acid 5-aminosalicilic.

Infliximab-ul (Remicade) – anticorp monoclonal de tip IgG, cu acţiune blocanta a TNFα este singurul acceptat la copil în boala Crohn . Se administrează în perfuzie de 2-3 ore , 3 mg/kg în saptama 0,2,6 şi apoi din 8 în 8 săptămâni timp indelungat. Doza se poate creste la 5 mg/kg , maxim 10 mg/kg sau scăderea administrarii la 6 săptămâni. în timp se pot produce anticorpi antiinfliximab necesitand asocierea cu metrotrexat.

Este contraindicate în tuberculoza activa, infecţii severe, neoplazii, boli autoimmune (LES, vasculite), sarcina, alaptare.

Monitorizarea pacientului este obligatorie pe tot parcursul tratamentului datorita reactiilor adverse şi a posibilelor infecţii ce pot apare , inclusiv reactivarea unei TBC.

Medicatia antiinfectioasa şi probiotica

Antibioticele folosite sunt Metronidazolul 15-20 mg/kg/zi pe cale intravenoasă sau per os 7-10 zile, Ciflox 500-1000mg/kg/zi 7-10 zile. Sunt indicate în colita fulminanta, leziuni supurative, infecţii digestive secundare.

Probioticele au rol în mentinerea ecosistemului colonic şi intestinal, folosindu-se Flonivin, Enterol, Ecoflorina, Dicoflor etc.

3. Tratamentul chirurgical are ca indicaţii : forme severe de boala ce nu raspund la tratamentul medicamentos, corticorezistenta sau corticodependenta, hemoragie digestiva masiva necontrolabila, degenerare maligna, megacolon toxic, malnutritie severa.

In CU colectomia vindeca boala dar cu consecinţe nutritionale serioase datorita perturbarilor proceselor de asimiliatie a nutrientelor.

In BC intervenţia chirurgicala se practica de necesitate.

4. Psihoterapia – este absolut necesara în familie şi scoala pentru insertia sociala a copiilor. Consilierea psihologica de specialitate este obligatorie.

VIII.18. PARAZITOZELE INTESTINALE LA COPIL

E. CÎRDEI, DANA ANTON

ASCARIDIAZA

Definiţie: este o parazitoză intestinală produsă de Ascaris lumbricoides.

Deşi infecţia cu Ascaris lumbricoides a fost prezentă la om de sute de ani, fiziopatologia sa a fost elucidată abia în secolul al XVII-lea, iar chimioterapia eficace a apărut în secolul 20.

Frecvenţă. Ascaridiaza este întâlnită în cel puţin 150 de ţări dintre cele 218 ale lumii. În SUA sunt diagnosticate peste 4 milioane de cazuri anual. Prevalenţa în America Centrală, de Sud şi Caraibe este 8,3%, în Africa – 16,7%, iar în Asia şi Oceania – 75%.

Fiziopatologie

Ascaridul adult (masculul 15-17 cm, femela 20-25 cm) trăieşte în intestinul subţire, unde femela depune ouăle care sunt eliminate odată cu materiile fecale. În mediul extern, după 10-12 zile, în ou ia naştere embrionul, moment din care oul devine infectant. Prin contaminarea zarzavaturilor, fructelor, jucăriilor, ouăle embrionate ajung din nou în tractul gastro-intestinal unde embrionii sunt puşi în libertate. De aici, embrionii migrează prin mucoasa intestinală spre sistemul port şi apoi în ficat. Din ficat trec în cordul drept, apoi în circulaţia pulmonară şi de aici în alveolele pulmonare. De la nivelul alveolelor sunt evacuate prin tuse şi apoi reînghiţite. Reajunse în tubul digestiv, larvele se maturizează şi devin viermi adulţi (fig.1). Omul prezintă anticorpi ca răspuns la antigenele ascarizilor şi infecţie. Răspunsul este heterogen şi se crede că conferă un grad de imunitate.

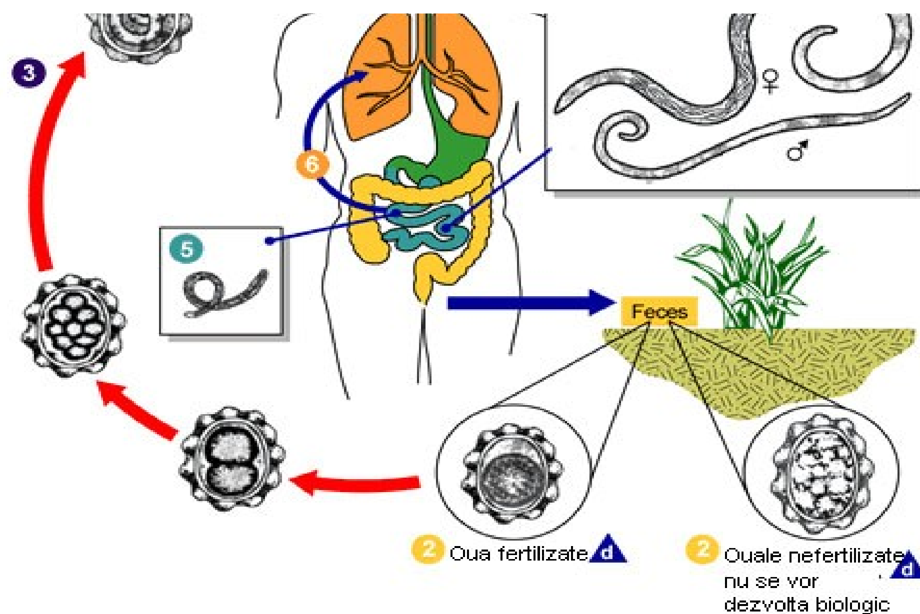


Fig.1. Ciclul de viaţă al ascarizilor.

Tablou clinic

De obicei, bolnavii sunt asimptomatici, chiar şi în comunităţi cu prevalenţă crescută. Însă, boala poate fi complicată de unele afecţiuni (apendicită, perforaţie intestinală, colecistită, obstrucţie intestinală, malabsorbţie, pancreatită).

La cazurile manifeste clinic se constată inapetenţă, paloare, dureri abdominale cu caracter recurent, rareori colicative şi scădere ponderală.

Când numărul paraziţilor adulţi este mare pot apare fenomene ocluzive intestinale prin ghemuri de paraziţi. Obstrucţia intestinală parţială sau totală poate apare la orice vârstă, dar 85% dintre cazuri sunt la copii cu vârsta 1-5 ani. Cel mai frecvent se localizează la nivelul ileusului terminal şi mai rar în duoden. De asemenea, ghemul de ascarizi poate cauza invaginaţie sau volvulus. Lichidul de vărsătură poate conţine viermi. Alte simptome includ : febră, tahicardie, durere abdominală severă şi diareea. În funcţie de durata simptomelor şi de prezenţa comorbidităţilor (de exemplu, malnutriţie) pacientul poate prezenta sepsis şi şoc septic. Obstrucţia completă poate fi secundară şi administrării unui antihelmintic (Piperazină, Mebendazol).

Viermii adulţi care migrează, fragmentele de viermi şi ouăle pot cauza colecistită alitiazică, colangită, colică biliară, gastrită hemoragică, peritonită granulomatoasă, abces hepatic, icter obstructiv, pancreatită, peritonită.

Manifestările clinice pulmonare sunt condiţionate de leziunile anatomice produse de larve la nivelul parenchimului pulmonar. Simptomele apar la 1-2 săptămâni după infecţie şi includ : tuse, jenă respiratorie, durere toracică (agravată de tuse), dispnee, febră, wheezing, complicaţii infecţioase pulmonare. O infestare masivă poate conduce la sindrom Lőffler.

Unii bolnavi pot prezenta tulburări neurologice : instabilitate, agitaţie, insomnii, rareori convulsii.

Tabloul clinic poate fi completat cu manifestări alergice (15% dintre cazuri) datorită sensibilizării organismului faţă de antigenele parazitare.

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin identificarea parazitului sau a ouălelor în materiile fecale. În această etapă eozinofilia este moderată.

În stadiul larvar, hemoleucograma evidenţiază leucocitoză şi hipereozinofilie (maximă la 3 săptămâni de la infestaţie).

Aspectul radiologic pulmonar este variabil evidenţiind opacităţi nesistematizate în ambele arii pulmonare, infiltrate rotund fugace (tip Lőeffler) şi opacităţi multiple miliare. Modificările au caracter fugace, cu dispariţie în câteva zile.

Examenul radiologic baritat al intestinului subţire evidenţiază paraziţii sub forma unor imagini lacunare lineare sau ca imagini opace restante după eliminarea substanţei baritate.

Complicaţiile posibile sunt : obstrucţia intestinală (63%), obstrucţia căilor biliare (23%), perforaţie / peritonită (3,2%), volvulus (2,7%), abces hepatic (2,1%), pancreatită (1%), invaginaţie (0,5%).

Tratament

Se pot utiliza mai mulţi agenţi medicamentoşi :

- Hidrat de piperazină (Nematocton, Vermicid 10% şi 20%) sau Adipat de piperazină (comprimate de 0,3 g) 50-75 mg/kgc/zi (maximum 2-3 g/zi), timp de 3-4 zile. Cura se repetă după 14 zile.
- Albendazol : sub 2 ani – 200 mg doză unică (poate fi repetată după 3 săptămâni) ; peste 2 ani – 400 mg.
- Mebendazol (Vermox) : peste 2 ani – 100 mg X 2 ori/zi, 3 zile.
- Pirantel pamoat (Combantrin – suspensie buvabilă 125 mg/măsură sau comprimate 125 mg): peste 2 ani – 11 mg/kgc/doză, doză unică ; sub 2 ani doza nu este stabilită.
- Levamisol : sub 20 kg – 40 mg doză unică ; peste 20 kg – 80 mg.

În formele cu obstrucţie parţială se vor administra lichide pe cale intravenoasă sau pe sondă nazo-gastrică, antibiotice (Metronidazol, Penicilină, aminoglicozide) şi antihelmintice după rezoluţia simptomelor.

Prognostic

Prognosticul este bun, dar unii bolnavi se pot reinfecta după câteva luni.

OXIUROZA

Oxiuroza este o parazitoză intestinală determinată de Enterobius vermicularis – cel mai comun helmint întalnit la om.

Frecvenţă

Prevalenţa în populaţia generală este 5-15%. Totuşi, rata infecţiei a scăzut în ultimii ani. Prevalenţa este mai mare la indivizii instituţionalizaţi şi în zonele cosmopolitane din regiuni temperate şi reci.

Prevalenţa este mai mare la copii cu vârsta între 5-9 ani, dar pot fi afectate toate grupele de vârstă.

Fiziopatologie

Omul este singura gazdă cunoscută. Viermii adulţi se cantonează la nivelul regiunii ceco-apendiculare şi ileo-colonice, zonă unde are loc acuplarea. Apoi, femelele migrează în rect pentru a depune ouăle la nivelul regiunii anale. La depunere, ouăle sunt deja embrionate, fiind deja infestante.

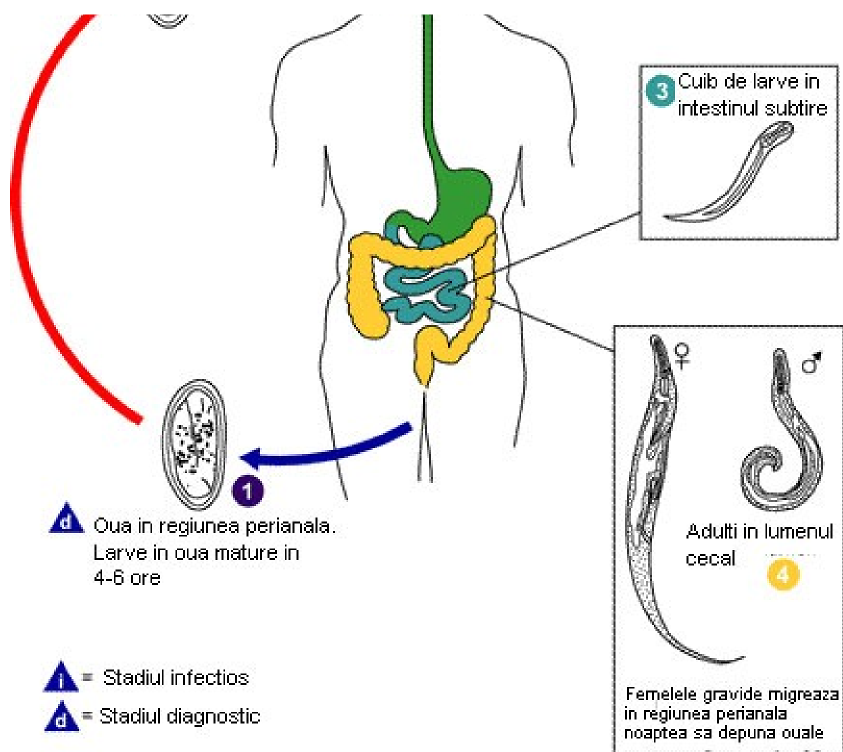


Fig. 2. Oxiuroza – fiziopatologie

Depunerea ouălelor la nivelul regiunii anale determină prurit intens, leziuni de grataj, prinderea ouălelor pe vârful degetelor şi sub unghie. Ducerea lor la gură şi înghiţirea determină autoinfestarea unui individ în prealabil bolnav. Prin contaminarea lenjeriei şi a obiectelor se realizează răspândirea infecţiei la alte persoane din familie sau colectivitate.

Tablou clinic

Adesea pacienţii sunt asimptomatici, viermii putând fi descoperiţi incidental în regiunea perineală.

La pacienţii simptomatici, manifestarea cea mai comună este pruritul anal şi perianal. Pruritul este mai intens în cursul nopţii datorită migrării femelelor pentru a depune ouăle în regiunea anală. La examenul fizic se observă leziuni de grataj, excoriaţii, eczematizări şi suprainfecţie locală. La fetiţe pruritul este ano-vulvar.

Tulburările digestive sunt nespecifice : anorexie, greţuri, dureri abdominale recurente şi difuze, uneori tulburări de tranzit, pierderea apetitului.

Alte semne care pot apare sunt : somn neliniştit, insomnie, iritabilitate, oboseală, pavor nocturn.

Enteobiaza ectopică a fost descrisă în diferite regiuni: regiunea inghinală, peritoneu, ficat, glande salivare, vagin.

Examene de laborator

Examenul materiilor fecale recoltate prin tehnica Graham (cu ajutorul celofanului adeziv) permite identificarea ouălelor. Examinarea unei singure probe are sensibilitate 50%, a trei probe – 90%, iar a cinci probe- 100%.

Leucograma este, de obicei, normală.

Diagnostic diferenţial

- alte parazitoze intestinale : ascaridiază, lambliază, infestarea cu Tinea cruris ;
- apendicită, fisură ano-rectală ;
- dermatită de contact, dermatită secundară igienei precare, prurit idiopatic ;
- cervicită, infecţia cu Candida.

Tratament

• măsuri de igienă individuală : tăierea scurtă a unghiilor, spălarea atentă a mâinilor, spălarea şi fierberea lenjeriei de corp şi de pat.

• tratament medicamentos :

- Mebendazolul şi Albendazolul reprezintă tratamentul de primă linie.

Mebendazol (Vermox) 100 mg per os, doză unică.

Albendazol: sub 2 ani – 10-14 mg/kgc, doză unică; peste 2 ani – 400 mg, doză unică.

- Pyrantel pamoat 10 mg/kgc doză unică (max. 1g).
- Piperazină (Nematocton, Vermicid 10%) 50-75 mg/kgc/zi , 7 zile.
- Pamoat de pyrvinium (Vermigal 1%) 5 mg/kgc, doză unică.

O a doua doză administrată după 2 săptămâni de la doza iniţială poate preveni recurenţele prin reinfecţie.

Deoarece infestarea asimptomatică a altor membri din familie este frecventă, se recomandă tratamentul simultan şi al acestora. Reinfestarea va fi tratată cu aceleaşi medicamente ca şi infecţia iniţială.

Local se pot aplica creme sau unguente antipruriginoase (oxid galben de mercur 2%).

Evoluţie şi prognostic

Complicaţia care apare este reprezentată de apendicită.

Dacă boala este refractară la tratament, ar trebui luată în considerare o infestare cu Dipylidum caninum (cel mai comun vierme care infectează câinii şi pisicile de casă).

Eradicarea infecţiei la persoane instituţionalizate este dificilă.

Prognosticul este bun, dar reinfestarea este obişnuită.

TENIAZA

Dintre cele 32 specii cunoscute de Taenia, doar două prezintă importanţă medicală : T. solium sau T. saginata. Totuşi, studii epidemiologice recente în Asia de Sud-Est au identificat a treia specie : specia asiatică.

Cauze

Cauzele sunt reprezentate de ingestia cărnii de porc sau vită incorect preparate care conţine cisticerci de T. solium sau T. saginata.

Frecvenţă

În SUA, anual sunt diagnosticate 1000 cazuri. În întreaga lume sunt infectaţi aproximativ 50 milioane oameni, iar aproximativ 50000 decedează anual datorită cisticercozei. Zonele cu cea mai mare prevalenţă (peste 10%) sunt Asia Centrală şi Africa. Zonele cu prevalenţa cea mai scăzută (sub 10%) sunt Asia Sud-Estică, Europa, America Centrală şi de Sud.

Infecţia poate apare la orice vârstă. Toate rasele şi ambele sexe sunt afectate în mod egal.

Rata mortalităţii prin cisticercoză este scăzută şi în general decesele sunt cauzate de complicaţii.

Fiziopatologie

Oul se dezvoltă în uter, conţine un embrion prevăzut cu 6 cârlige (embrion hexacant) învelit de o membrană groasă, striată. Acest înveliş striat împreună cu embrionul se numeşte embriofor. El este acoperit de o membrană viteliană formând împreună oul de tenie.

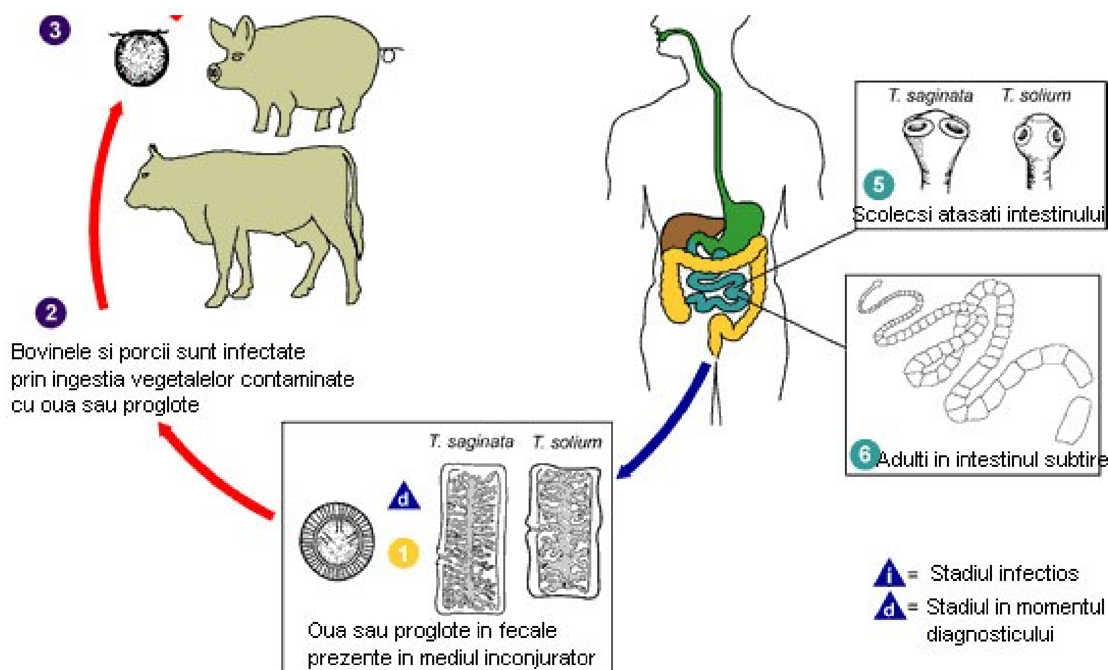


Fig. 3. Teniaza - fiziopatologie

Oul de T. solium este sferic, iar învelişul striat este gros, ceea ce-i conferă rezistenţă faţă de condiţiile existente în mediul extern. Dacă este înghiţit de gazda intermediară susceptibilă (porcul în cazul T. solium sau bovine în cazul T. saginata) îşi continuă dezvoltarea. Sub acţiunea sucurilor

digestive, membrana striată se dizolvă punând în libertate embrionul hexacant care străbate epiteliul intestinal, croindu-şi drum cu ajutorul cârligelor. Apoi pătrunde în vasele limfatice şi sanguine fiind purtat cu torentul sanguin în tot organismul. Când ajunge în ţesutul muscular poate părăsi capilarul. Aici cârligele se pierd, iar embrionul se veziculizează transformându-se într-o larvă (cisticerc). Prin lichefierea celulelor centrale se produce o cavitate plină cu un lichid şi o mică invaginare având un scolex dotat cu ventuze şi cârlige. Larva creşte rapid, după 3 săptămâni ajungând la dimensiunea de 6 mm, iar după 10 săptămâni cisticercul este complet dezvoltat, fiind infectant pentru os -fig.1.

În organismul porcului cisticercii pot invada toate ţesuturile, având predilecţie pentru muşchii limbii,diafragmului, cordului, dar şi pentru ficat şi creier. Atunci când omul digeră carnea de porc parazitată cu cisticerci sub acţiunea sucului gastric şi a bilei, scolexul evaginează şi se fixează cu ventuzele şi cârligele de mucoasa intestinală. Vezicula se desprinde şi se elimină, iar gâtul creşte şi generează proglote.

Manifestări clinice

Prezenţa parazitului adult în intestinul omului rămâne în majoritatea cazurilor asimptomatică sau determină forme uşoare şi medii de boală.

În formele simptomatice, bolnavii prezintă dureri abdominale colicative, greţuri, constipaţie alternând cu diaree, prurit anal, modificări ale apetitului, cefalee, hiperexcitabilitate, dureri musculare. Durerea abdominală şi greţurile sunt mai frecvente dimineaţa şi sunt evidenţiate de ingestia unor mici cantităţi de alimente. Copiii sunt mai simptomatici comparativ cu adulţii. La sugari simptomele sunt mai pronunţate : vărsături, diaree, febră, iritabilitate, scădere ponderală.

Cisticercoza este provocată de prezenţa în organismul uman a formei larvare a unei tenii, în special T. solium. Debutul poate fi brusc sau insidios, iar evoluţia clinică este cuprinsă între 6 luni şi 5 ani.

Cel mai frecvent, cisticercii sunt localizaţi în ţesutul subcutanat şi intermuscular, urmat de ochi şi creier. SNC este afectat în 60-90% dintre cazuri.

Neurocisticercoza include 3 sindroame : sindromul convulsiv, sindromul de hipertensiune intracraniană şi tulburările psihiatrice.

Cisticercoza oculară (1/5 din cazuri) este cel mai frecvent localizată în corpul vitros şi ţesutul subretinian, dar şi în camera anterioară şi conjunctivă.

În cisticercoza medulară (5% cazuri), cisticercii sunt mai frecvent intramedular. Se manifestă prin tulburări motorii şi senzoriale datorită comprimării ţesutului nervos.

Cisticercoza musculară se manifestă prin miozită.

La examenul fizic, bolnavii pot prezenta :

- scădere ponderală (mai pronunţată la sugari) ;
- noduli subcutanaţi (mai rari la copii faţă de adult) ;
- anomalii neurologice (hemipareză, tulburări senzoriale, edem papilar) ;
- pseudohipertrofie musculară.

Diagnostic diferenţial

- meningoencefalita din amoebiază, meningita bacteriană ;
- tuberculoză;
- encefalită;
- pancreatită, colecistită, apendicită;
- infecţii periorbitale;
- lipom, fibrom.

Examene de laborator:

• teniaza intestinală : hipereozinofilie (45% dintre cazuri), 3 probe de materii fecale de la bolnav şi contacţi (examenul scolexilor ajută la diferenţierea speciilor).

• neurocisticercoză : hipereozinofilie, examenul scaunului, puncţie lombară (proteine crecute, glucoza uşor/moderat scăzută, pleiocitoză mononucleară). Enzyme-linked immunotransfer blot confirmă diagnosticul (specificitate 100%, sensibilitate 90% dacă sunt prezente 2 leziuni). ELISA

(sensibilitate 75%) este utilă la pacienţii cu leziuni puţine la nivelul SNC şi cu boală relativ uşoară. Radiografia toracelui, gâtului, membrelor evidenţiază cisticerci calcificaţi. Un scolex calcificat central înconjurat de un chist calcificat este patognomonic. CT evidenţiază calcificări intracerebrale, chişti unici/multipli cu diametrul 5-20 mm. 75% dintre copii au un singur chist, de obicei localizat în cortex sau la joncţiunea dintre substanţa albă şi cenuşie. RMN este superioară CT-ului în detectarea chiştilor intraventriculari şi subarahnoidieni.

• cisticercoza oculară : examenul oftalmologic evidenţiază cisticerci liberi în camera anterioară şi camera vitroasă, chişti subretinieni asociaţi cu edem şi vasculită. Chiştii in vitros sunt asociaţi cu corioretinită şi dezlipire de retină.

Tratament

• Antihelmintice :

- Praziquantel (Biltricide): copii peste 4 ani → 5-10 mg/kgc/zi, 15-30 zile ; la copii sub 4 ani doza nu este stabilită.
- Niclosamid (Niclocide): sub 2 ani →500 mg p.o. doză unică, între 2-6 ani → 1000 mg doză unică ; peste 6 ani → 2000 mg doză unică.
- Albendazol : sub 2 ani → 200 mg/zi p.o., 3 zile; la nevoie se poate repeta după 3 săptămâni ; peste 2 ani → 15 mg/kgc/zi, 8-30 zile (maximum 800 mg/zi).

• Glucocorticoizii sunt utili în cazurile cu hipertensiune intracraniană primară.

- Dexametazonă 1-2 mg/kgc p.o sau i.m sau i.v iniţial, apoi 1-1,5 mg/kgc/zi, 2-3 zile.

După tratament, scaunul va fi urmărit timp de 5 săptămâni pentru T. solium şi 3 luni pentru T. saginata pentru a vedea eliminarea proglotelor.

Complicaţii

- apendicită, colecistită, pancreatită, obstrucţie intestinală, abces tubo-ovarian, cisticercoză sistemică.

Prognostic

Rata vindecării după tratament cu Praziquantel este 99-100%.

LAMBLIAZA

Descrisă prima dată în 1681 de Van Leeuwenhoek, lambliaza (giardiaza) este o parazitoză intestinală determinată de Giardia Lamblia- protozoar flagelat care se cantonează la nivelul intestinului subţire.

Frecvenţă

Boala este endemică în zone cu condiţii sanitare reduse şi este mai frecventă la pacienţii instituţionalizaţi, malnutriţi, imunodeficienţi sau cu fibroză chistică. În ţările în curs de dezvoltare, boala este o cauză importantă de morbiditate. Nu este asociată cu mortalitate, cu excepţia cazurilor cu deshidratare severă, în special sugari.

Numai 10 chişti sunt suficienţi pentru a cauza infecţia.

În ţări industrializate prevalenţa este 2-5%. Cea mai mare prevalenţă este în Nepal (73,4%).

Sugarii şi copiii mici au susceptibilitate crescută pentru boală, dar infecţia este rară la sugari sub 6 luni alimentaţi natural. La copii sub 3 ani, prevalenţa este 20-25%. Rata purtătorilor asimptomatici este 3-7%.

Fiziopatologie

Giardia lamblia în forma vegetativă de trofozoid măsoară 10-20 microni lungime şi 5-15 microni lăţime şi este mobilă prin 4 perechi de flageli. Sub această formă parazitează duodenul şi porţiunea superioară a jejunului, determinând leziuni nespecifice ale mucoasei intestinale, de diferite grade. Poate invada vezicula biliară determinând modificări citologice care pot conduce la colecistită cronică.

Intermitent, în jejun formele trofozoide trec în forme chistice care sunt eliminate prin scaun. Sub această formă se produce contaminarea omului indirect prin intermediul apei (apă de robinet) şi a

alimentelor infestate (mai rar) sau direct de la individ la individ, prin mâini murdare (transmisie fecal-orală)– fig.1.

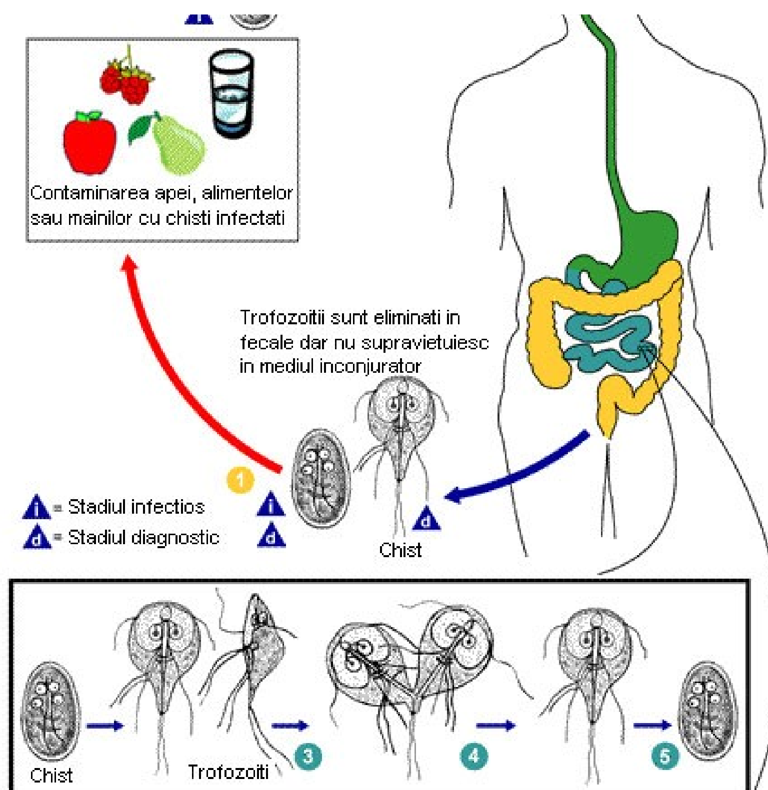


Fig. 4. Lambliaza - patogenie

Patogenitatea sa este condiţionată de starea organismului gazdă. Când mecanismele de protecţie ale acestuia sunt eficiente se creează o relaţie de echilibru între parazit şi gazdă.

Când reactivitatea organismului gazdă este scăzută, paraziţii se multiplică excesiv, producând leziuni ale epiteliului intestinal cu consecinţe asupra absorbţiei şi nutriţiei. În număr mare, paraziţii pot determina sindrom de malabsorbţie prin leziuni intestinale, formarea unei bariere mecanice pe suprafaţa mucoasei, cu reducerea suprafeţei de absorbţie, modificări ale ecologiei intestinale (disbioză), reducerea activităţii dizaharidazelor prin lezarea microvililor.

Tablou clinic

Simptomatologia depinde de modul în care reacţionează gazda faţă de parazit. Perioada de incubaţie este de 1-2 săptămâni (în medie 8 zile). Simptomele apar la 40-80% dintre copiii infectaţi.

Tabloul clinic cuprinde manifestări digestive, neurologice şi alergice.

Simptomele digestive includ : apetit capricios, scădere ponderală, diaree acută sau cronică, uneori alternând cu constipaţie, distensie abdominală şi crampe musculare (70-75%), vărsături predominant matinale. În unele cazuri, tabloul clinic este dominat de durerea abdominală periombilicală, epigastrică sau în etajul superior abdominal. Dacă parazitul a ascensionat la nivel biliar, apare obstrucţia biliară, cu leziuni de angiocolită sau colecistită, ajungându-se uneori la hepatită colestatică secundară. Poate apare uneori febra moderată.

În infestarea cronică se constată dureri abdominale recurente, eructaţii cu miros sulfuros, anorexie, greţuri, stagnare sau deficit ponderal. Sindromul de malabsorbţie este frecvent, iar intoleranţa la lactoză şi steatoreea sunt obişnuite.

Manifestările extraintestinale includ manifestări neurologice (iritabilitate, tulburări de somn, neuroastenie) şi alergice (urticarie, artrită reactivă).

Examene de laborator

Examenul materiilor fecale evidenţiază trofozoiţi sau chişti. Parazitul este identificat în 50-70% dintre cazuri după examenul unei singure probe de scaun şi în peste 90% dintre cazuri după examinarea a 3 probe de scaun.

ELISA permite detectarea antigenului Giardia-specific. Eozinofilia este inconstantă.

În formele cronice, cu sindrom de malabsorbţie , se recomandă biopsia duodenală cu examenul mucoasei după colorare Giemsa. Se pot evidenţia leziuni vilozitare de diferite grade (deformări vilozitare, atrofie vilozitară, infiltrat eozinofilic în corionul vilozitar, prezenţa parazitului în epiteliul intestinal).

Tratament

Se pot folosi 3 clase de medicamente ; derivaţi de nitroimidazol, Acridină şi nitrofurani.

• Derivaţii de nitroimidazol :

- Metronidazolul (Flagyl) 15-20 mg/kgc/zi, timp de 7-10 zile. La sugar, doza se reduce la 10 mg/kgc/zi.
- Tinidazol (Fasygin) 50 mg/kgc doză unică. Doza poate fi repetată după 7 zile.
- Albendazol 15 mg/kgc/zi, 5 zile.

• Chinacrina (Atebrina) 10 mg/kgc/zi (max. 300 mg/zi), timp de 5-7 zile.

• Nitrofuranii : Furazolidon 6 mg/kgc/zi (max. 400 mg/zi), timp de -10 zile.

Evoluţie

Netratată, parazitul persistă în fecale, iar simptomatologia continuă săptămâni.

Sub tratament, evoluţia este favorabilă, dar reinfecţia este posibilă.

Complicaţiile care pot apare sunt : retard în creştere, persistenţa simptomelor gastro-intestinale, deficit de zinc, deficit dizaharidazic, sindrom de malabsorbţie.

TOXOCAROZA

Definiţie: toxocaroza (larva migrans visceralis) este o zoonoză parazitară provocată de infestaţia organismului uman cu larve în stadiul 2 de Toxocara canis, Toxocara catis (mai rar) sau alte specii de Toxocare provenite de la porc sau animale sălbatice.

Prevalenţă: rata seropozitivităţii variază în diferite ţări : 19%-Olanda, 2,5%-Germania, 37%-Spania, 13%- Slovacia, 5,8-36% Cehia, 39%-Brazilia, 5,2%-Cuba, 14%-SUA. Prevalenţa este mai mare în zonele tropicale, la copiii cu pica şi cu retard mental, precum şi la sexul masculin.

Cu toate că seroprevalenţa creşte odată cu vârsta, larva migrans visceralis cu simptome mai severe apare în special la copii între 1-7 ani, iar forma oculară la copii mari şi tineri.

Este mai frecventă la rasa neagră şi hispanici datorită expunerii mai mari la parazit.

Fiziopatologie

Toxocara canis este cel mai mare nematod digestiv al câinelui, femela măsurând 9-18 cm, iar masculul 4-10 cm. Femelele depun în tractul digestiv al câinelui între 20000-200000 ouă/zi care măsoară 75-95 mm, ele nefiind embrionate.

În condiţii favorabile de temperatură, umiditate şi oxigenare, ouăle embrionează în 2-5 săptămâni şi devin infestante, producând larvele de tip 2. Ouăle infestante , ingerate de câine (gazda definitivă) eclozează în 2-4 ore în intestinul subţire al acestuia după care vor traversa peretele intestinal suferind două tipuri de migraţie în funcţie de vârsta câinelui : la câinele mai mic de 5 săptămâni o migraţie entero-pneumo-traheală, iar la câinele adult o migraţie entero-pneumo-somatică (fig.1).

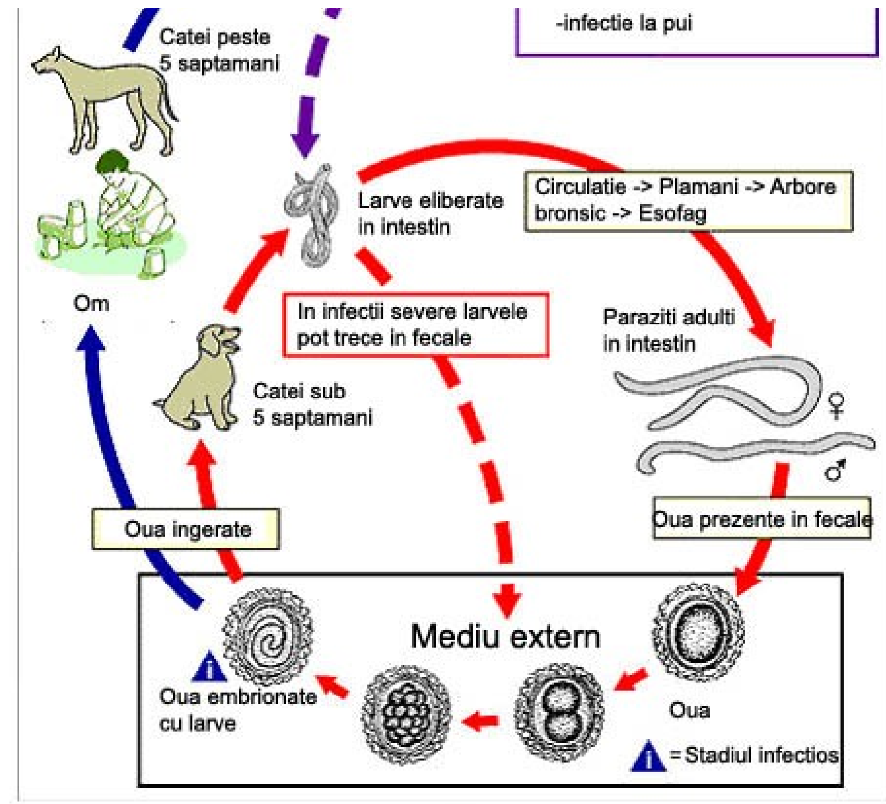


Fig.5. Toxocara canis : ciclul evolutiv

La câinii masculi,larvele L2 degenerează şi sunt pierdute pentru ciclul parazitar, iar larvele L2 la câinii femele se vor remobiliza şi vor fi la originea unei infestări prenatale şi galactogene.

Rezervorul de infecţie îl constituie câinii domestici şi cei vagabonzi. Câinii sunt infectaţi pe cale transplacentară sau galactoforă de la mamă şi prin ingestia de gazde întâmplătoare (porc, păsări) infestate cu larve.

Ouăle sunt foarte rezistente la factorii fizici şi chimici, cu excepţia căldurii şi luminii solare directe, antrenând o poluare a solului şi constituie o importantă sursă de infestare pentru om.

În mod obişnuit, larvele de Toxocara provoacă un răspuns anatomopatologic caracterizat printr-un număr mare de eozinofile, celule mononucleare şi necroză tisulară. Aceste leziuni sunt întâlnite în ficat, plămân şi alte organe prin care migrează helminţii.

Tablou clinic

Manifestările clinice depind de următorii factori :

- numărul ouălelor infestante ;
- durata infecţiei ;
- localizarea anatomică a larvei ;
- răspunsul imun al gazdei.

La om există 3 forme clinice, în funcţie de localizarea organică a parazitului :

• <u>sindromul larva migrans visceralis</u> : produce o simptomatologie clinică polimorfă :

- simptome generale : febră (80%), astenie,anemie, tuse, hepatomegalie;

- simptome dermatologice: leziuni cutanate (urticarie cronică idiopatică în special când este asociată cu hipereozinofilie), papule, sindrom Well (celulită eozinofilică de etiologie necunoscută);

- simptome pulmonare: wheezing (cel mai comun semn – 60-80%), raluri şi ronchusuri (40-50%), pneumonie eozinofilică;

- simptome hepatice şi limfatice: hepatomegalie (65-87%), abces hepatic piogenic, splenomegalie, limadenopatie (80%);

- simptome reumatologice: artralgii, monoartrită, leziuni cutanate migratorii, vasculită ;

- leziuni cardiace : miocardită, endomiocardită Loeffler, tamponadă cardiacă (mai rar) ;

- leziuni la nivelul sistemului nervos central : meningită eozinofilică, encefalită, mase tumorale solitare, arahnoidită, leziuni medulare, epilepsie.

• <u>larva migrans oculară :</u>

-scăderea acuităţii vizuale (84%), strabism (10%), ochi roşu dureros cu edem periorbital (2%), uveită, abces vitros, nevrită optică.

• <u>toxocaroza camuflată (ascunsă)</u>: este descrisă la bolnavi cu serologie pozitivă pentru Toxocara, dar în titruri mai mici care prezintă durere abdominală cronică sau recurentă, tulburări de somn, cefalee, anorexie, falimentul creşterii. Multe cazuri sunt asimptomatice.

Diagnostic

- titruri crescute ale anticorpilor anti-Toxocara determinaţi prin ELISA (sensibilitate 75%, specificitate 90%) ;

- hipereozinofilie peste 40% sau peste 500/mm^3; în forma oculară hipereozinofilia este mai redusă ;

- alte examene nespecifice: leucocitoză (20000-100000/mm^3), IgE serice totale crescute, hipergamaglobulinemie, niveluri crescute ale IgG (confirmă o infecţie trecută sau prezentă, cu inflamaie minimă), creştere moderată a VSH-ului (uneori), creşterea hemaglutininelor antiA şi antiB.

- examenul histologic al fragmentului de biopsie (rareori efectuată) : prezenţa larvelor în ţesutul afectat.

- radiografia toracică: efuziuni pleurale, cardiomegalie.

- echocardiografia: evaluează funcţia miocardică care este deprimată în miocardită ; identifică lichidul pericardic şi pseudotumorile intracardiace.

- echografia abdominală: poate evidenţia granulomul hepatic.

- CT şi RMN: evaluează afectarea SNC şi hepatică.

Diagnostic diferenţial

- infecţia cu Ancylostoma
- ascaridiaza
- sindrom Loeffler
- echinococoza, strongiloidoza, teniaza, filarioza, ascaridiaza
- sindromul hipereozinofilic
- sindromul eozinofilie-mialgie
- artrita reumatoidă juvenilă.

Tratament

a.tratament curativ

Tratamentul este simptomatic şi vizează frânarea inflamaţiei provocată de larvă.

Mecanismul de acţiune al antihelminticelor variază în funcţie de clasa căreia aparţine medicamentul :

- inhibă polimerizarea tubulinei ;
- depolarizează blocajele neuromusculare ;
- inhibă colinesteraza ;
- creşte permeabilitatea membranei celulare.

• Diethylcarbamazina (Hetrazan, Loxuran) 3-4 mg/kgc/zi. Se începe cu 0,5 mg/kgc/zit imp de 3 zile, apoi se creşte gradat (uneori chiar până la 6 mg/kgc/zi) încă 7-10 zile. Se administrează la copii cu vârsta peste 2 ani.

• Albendazol (Zentel, Duador) 10-15 mg/kgc/zi per os, divizat în 2 prize, maximum 400 mg X 2 ori/zi, timp de 3-5 zile (rată de vindecare 53%).

• Tiabendazol (Mintezol) 50 mg/kgc/zi per os divizat în 2 prize, maximum 3 g/zi, timp de 5-7 zile.

• Mebendazol (Vermox) 100 mg X 2 ori/zi, 3 zile (la copii peste 2 ani).

Răspunsul terapeutic se evaluează clinic şi prin monitorizarea eozinofilelor. Anticorpii anti-Toxocara nu reflectă răspunsul la tratament.

În formele oculare se recomandă corticoterapie locală sau intervenţie chirurgicală în formele severe.

În formele ascunse, tratamentul trebuie individualizat, depinde de vârsta pacientului, de severitatea simptomelor şi de certitudinea diagnosticului.

Corectarea cauzelor de pica poate preveni reinfecţia.

b. prevenire

- respectarea regulilor de igienă elementară ;
- rezolvarea problemei câinilor vagabonzi şi interzicerea accesului câinilor în grădinile publice şi în locurile de joacă pentru copii;
- deparazitarea periodică a câinilor şi pisicilor de casă.

Evoluţie şi prognostic

Boala este autolimitată, leziunile retrocedând în 6-18 luni. Prognosticul este în general bun în larva migrans visceralis şi în formele ascunse. În formele oculare, prognosticul depinde de patologia în momentul diagnosticului.

Complicaţiile care pot apare depind de locul unde migrează larva : scăderea acuităţii vizuale, dezlipirea retinei care poate produce pierderea unilaterală a vederii, convulsii.

TRICHINELOZA

Trichineloza este o boală produsă de parazitul numit *Trichinella spiralis*, care pătrunde pe cale digestiva, prin consumul de carne infestată cu larve, insuficient preparată termic.

Etiologie

Trichinella Spiralis este un nematod. Parazitul adult mascul are o lungime de 1, 5 - 2 mm şi 40 microni grosime, iar femela are 3 mm lungime şi 60 microni grosime. Larvele au o lungime de 90 - 100 microni şi aproximativ 5 microni grosime. Sursa de infecţie este cel mai frecvent reprezentată de carnea de porc, urmată de carne de vânat.

Fiziopatologie

Omul consumă larvele aflate în carnea de porc sau de vânat infestate. Larvele ajunse la nivelul tubului digestiv se vor diferenţia în masculi şi femele. Femelele fecundate vor elibera în decurs de o săptămână zeci de mii de larve care se vor cantona la nivel intestinal. După alte câteva zile, larvele vor traversa peretele intestinal şi vor disemina în organism. La nivelul muşchilor striaţi larvele formează chisturi. Larvele pot ajunge şi în alte ţesuturi atunci când invazia este masivă (sistem nervos central, miocard).

Chisturile formate de larvele localizate la nivel muscular persistă un timp mai îndelungat. Evoluţia acestor chisturi se poate face către calcificare sau resorbţie. Mare parte dintre manifesăarile clinice şi biologice sunt determinate de răspunsul imun care apare faţă de antigenele parazitare (eliberarea de interleukine 1, 6 sau factor de necroză tumorală alfa. La nivel intestinal se vor elimina larve timp de aproximativ 3 săptămâni. Se estimează totuşi că omul nu transmite mai departe boala.

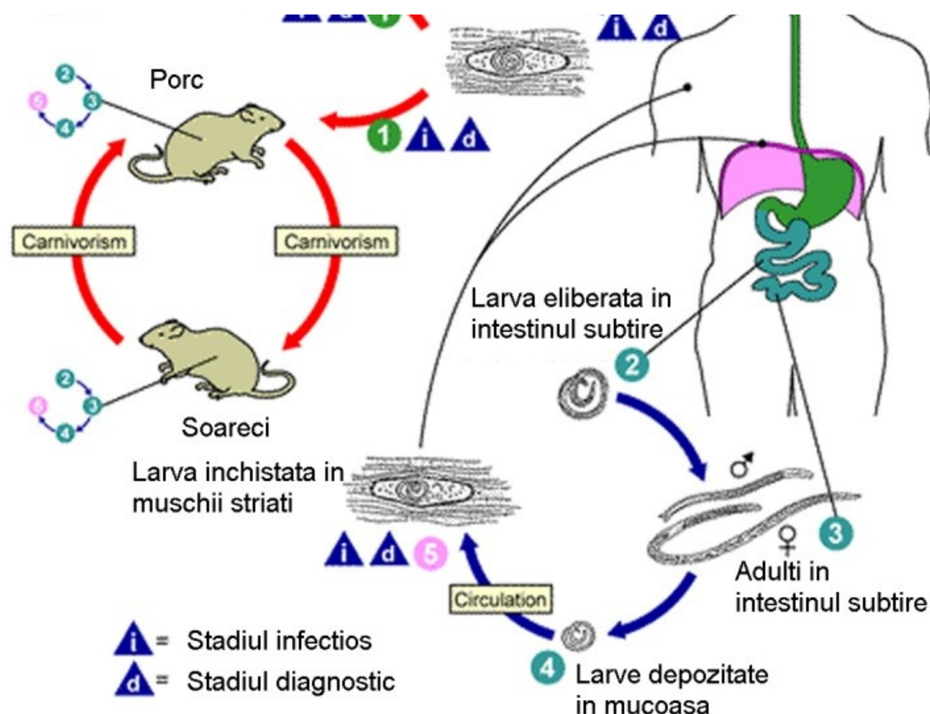


Fig. 6. Trichineloza – fiziopatologie

Tablou clinic

Severitatea tabloului clinic depinde de numărul larvelor vii ingerate şi de numărul larvelor născute/femelă.

Multe infecţii sunt subclinice. Simptomele apar în special la indivizii puternic infectaţi.

Perioada de incubaţie variază de la câteva zile până la 2 luni şi este în general mai scurtă când evoluţia este severă.

• Stadiul enteral (precoce) :

În cursul primei săptămâni după ingestie, apar simptome gastro-intestinale ca anorexie, diaree şi disconfort abdominal. Aceste simptome pot fi confundate cu intoxicaţiile alimentare sau gastroenteritele virale. Simptomele gastro-intestinale sunt absente în infecţii uşoare.

• Stadiul acut cauzat de invazia larvară a ţesuturilor gazdei, începe după aproximativ 10-14 zile de la ingestie şi durează aproximativ 2 luni.

Simptomele sunt reprezentate de : febră (90%), mialgii (90%), edem periorbital (80%). Mialgiile sunt mai frecvente la muşchii maseteri, diafragm şi intercostali. Simptomele mai rare sunt : cefaleea (50%), rash-ul (20%).

• Stadiul tardiv începe după 5-7 săptămâni după ce boala a fost contractată şi se caracterizează prin dispariţia simptomelor precoce. Frecvent, mialgiile şi oboseala persistă.

La examenul fizic, bolnavul prezintă :

- febră timp de câteva zile până la 3-6 săptămâni în infecţiile severe ;
- stare generală relativ bună, distensie abdominală, rash macular sau peteşial ;
- edeme periorbitale simetrice (77%) ;
- slăbiciune musculară secundară durerii ;
- simptome datorate vasculitei (hemoragie subconjunctivală şi subunghială).

Dacă sunt afectate inima, plămânii şi SNC, atunci apar simptome care sugerează pericardita, miocardita, peritonita, encefalopatia, .

Perioada de convalescenţă se caracterizează prin prezenţa edemelor (18%), scădere ponderală, mialgii, cefalee cronică.

Examene de laborator

- eozinofilia este prezentă la 10 zile după ingestie şi poate atinge valori maxime (40-80%) la 3-4 săptămâni după ingestie. O evoluţie extrem de severă a bolii este însoţită de osteopenie ca manifestare a imunosupresiei.

- leucocitoză în stadiul acut; regresează încet şi pot rămâne valori uşor crescute 3 luni post-infecţie.

- IgE serice crescute.

- creşterea enzimelor musculare: creatinkinaza (de 10 ori), LDH (în 75-90% cazuri).

- hipoalbuminemia este marker de boală severă;

- examenele serologice sunt pozitive după 2-3 săptămâni de la infecţie. Peak-ul este atins în luna a III-a şi poate persista mai mulţi ani.

- detectarea antigenelor circulante prin EIA (nu este folosită uzual pentru diagnostic).

- Radiografii: calcificări în ţesuturile moi (indică infecţie veche).

- examenul scaunului: evidenţierea cristalelor Charcot-Leyden în eozinofile; detectarea larvelor (rar).

- în cazurile cu manifestări atipice sau în stadiul precoce al infecţiei când rezultatele altor teste sunt negative, PCR este utilizat pentru detectarea ADN-ului specific pentru Trichinella în biopsia musculară şi sânge.

- EKG: interval PR prelungit, complexe QRS mici cu bloc intraventricular, unde T inversate.

- puncţia lombară (când suspectăm afectarea neurologică) : larve prezente în 8-24% dintre cazuri.

Diagnostic pozitiv

• criterii clinice - cel puţin 3 dintre următoarele :

(1)febră ; (2)durere musculară ; (3)simptome gastro-intestinale ; (4) edem facial ; (5) eozinofilie (6) hemoragie subconjunctivală, subunghială şi retiniană.

• criterii de laborator – cel puţin 1 dintre următoarele :

(1) demonstrarea larvelor de Tricinella în ţesutul obţinut prin biopsie musculară; (2)demonstrarea anticorpilor specifici pentru Trichinella prin ELISA/Western Blot ;

• criterii epidemiologice – cel puţin 1 dintre următoarele :

(1) consumul cărnii confirmate prin examene de laborator ca fiind parazitată ; (2) consumul produselor potenţial parazitate provenite de la un animal infectat; (3) legătura epidemiologică cu un alt caz confirmat, expus la aceeaşi sursă de infecţie.

Algoritm de diagnostic în trichineloza umană

Simptomele sunt împărţite în 3 categorii :

(A) febră, edem palpebral ± facial, mialgii;

(B) diaree, semne neurologice, semne cardiace, semne conjunctivale, hemoragie subunghială, rash cutanat;

(C) eozinofilie peste 1000/mm^3 şi/sau Ig E totale crescute, enzime musculare crescute;

(D) serologie pozitivă, seroconversie, rezultat pozitiv la biopsia musculară.

Interpretare :

- diagnostic sigur : 1 simptom din grupa A + 1 simptom din grupa B sau C.

- suspiciune de diagnostic : 1 simptom din grupa A + 2 simptome din grupa B +1 simptom din grupa C,

- diagnostic probabil : 3 simptome din grupa A + 1 simptom din grupa C.

- probabilitate crescută de diagnostic: 3 simptome din grupa A + 2 simptome din grupa C.

Diagnosticul este considerat confirmat la pacienţii cu 3 simptome din grupa A, 2 din grupa C, 1 simptom din grupa D sau oricare simptom din grupele A sau B + 1 simptom din grupa C + 1 simptom din grupa D.

Diagnostic diferenţial

- alte parazitoze : strongiloidoză, toxocaroză ;
- glomerulonefrita streptococică ;
- miocardita virală sau non-virală;
- angioedem ;
- poliarterita nodoasă, dermatomiozită ;
- febra reumatoidă ;
- diaree, gripă.

Tratament

Scopul tratamentului este reprezentat de limitarea invaziei larvare în muşchiul gazdei.

• Antihelmintice recomandate :

- Mebendazol : peste 2 ani - 200-400 mg/zi, 3 zile, apoi 400-500 mg/zi, 10 zile.
- Albendazol : peste 2 ani – 400 mg/zi, 8-14 zile ; sub 2 ani – 200 mg/zi, 3 zile, apoi repetă doza peste 3 săptămâni.
- Tiabendazol (Mintezol) : la copii cu greutatea peste 15 kg – 50 mg/kgc/zi, max. 3 g/zi.

• Corticosteroizii pot controla inflamaţia sistemică. Sunt folosiţi la pacienţi cu boală severă / moderat severă.

Prednison 4-5 mg/m^2/zi sau 0,5-2 mg/kgc/zi, 2 săptămâni.

• Atiinflamatorii nesteroidiene : Ibuprofen 4-10 mg/kg/doză X 2-4 ori/zi, max. 40 mg/kgc/zi sau 2,4 g/zi.

• Analgezice : Acetaminophen 10-15 mg/kgc/doză X 4-6 ori/zi.

Evoluţie

Complicaţiile pot apare în stadiul acut sau precoce al bolii sau, ocazional, în trichineloza moderat severă. Sunt mai rare la copii care se vindecă mai rapid.

Complicaţii cardiace : aritmie, insuficienţă cardiacă (excepţional) ;

Complicaţii pulmonare : pneumonie, bronşită ;

Complicaţii neurologice : agitaţie excesivă, semne de meningită.

De obicei, boala este autolimitată, dar decesul poate apare dacă numărul larvelor infectante este mare. Decesul datorat miocarditei sau afectării SNC apare după 3-5 săptămâni de la ingestie. Cu tratament, rata mortalităţii a scăzut la 0,3%.

Infecţia poate lăsa sechele pe termen lung (durere musculară, cefalee, tulburări oculare, simptome cardiace, depresie, scăderea toleranţei la stress, parestezii la nivelul membrelor) în special la pacienţii cu infecţie acută severă.

Prevenirea bolii presupune controlul infecţiei la porcine şi prepararea şi refrigerarea corectă a cărnii. Trichinella poate fi distrusă prin prepararea cărnii 2 minute la 60ºC sau 6 minute la 55ºC.

VIII.19. FIBROZA CHISTICĂ DE PANCREAS (MUCOVISCIDOZA)

EUGEN CIRDEI, DANA ANTON

DEFINIŢIE. "Mucoviscidoza sau fibroza chistică de pancreas (FC) este cea mai frecventă afecţiune monogenică autosomal recesivă, cu evoluţie cronică progresivă, potenţial letală a populaţiei de origine caucaziană, cu evoluţie cronică, potenţial letală, care constă într-o suferinţă generalizată a glandelor exocrine, predominant a celor secretante de mucus, având drept consecinţă clinică triada insuficienţă pancreatică exocrină + boală pulmonară cronică + concentraţii crescute de clor şi sodiu în sudoare".

EPIDEMIOLOGIE. Incidenţa FC variază între 1/620 în Danemarca şi 1/90000 nou-născuţi în Asia. Incidenţa în populaţia de origine caucaziană este 1/2000 – 1/2500 nou-născuţi, cu o frecvenţă a heterozigoţilor de 1 la 25 persoane. În SUA incidenţa la populaţia albă este 1/3200, la rasa neagră 1/15000, la hispanici 1/9200, iar la americanii asiatici 1/31000. În România, studiul pilot efectuat în cadrul Clinicii II Pediatrie Timişoara a stabilit o incidenţă a bolii de 1/2054 nou-născuţi.

ETIOPATOGENIE. FC-boală autosomal recesivă, este consecinţa unor mutaţii la nivelul unei gene localizate pe braţul lung al cromozomului VII în poziţia 7q31.2 – fig.1.

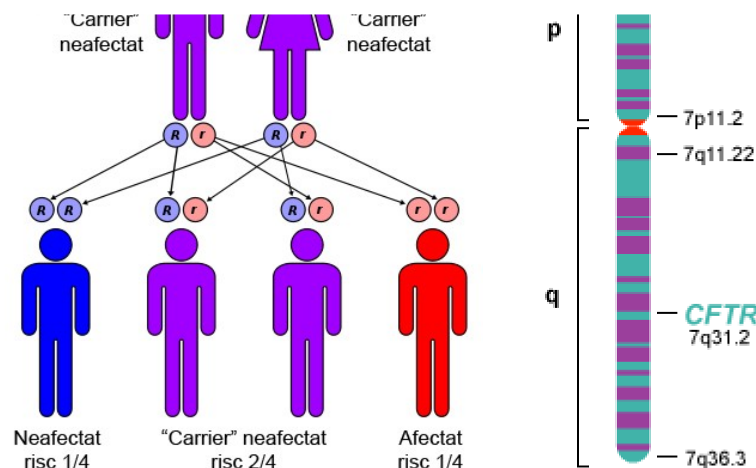


Fig. 1. Fibroza chistică de pancreas-modalitate de transmitere şi localizarea genei

În mod normal, gena codifică sinteza unei proteine formată din 1480 aminoacizi, numită proteina *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) care funcţionează ca un regulator al canalelor de clor. Această proteină aparţine familiei numite "traffic ATP-aze" şi este localizată în membrana apicală a celulelor epiteliale de la nivelul pancreasului, criptelor intestinale, căilor biliare, glandelor salivare şi sudoripare, căilor respiratorii, vaselor deferente, epididimului şi tubilor renali.

La nivelul CFTR au fost descrise peste 1400 mutaţii şi peste 300 variante polimorfe. Cea mai frecventă mutaţie (prezentă la 66-70% dintre cazurile din Europa şi 90% dintre cazurile din SUA) –

ΔF508 constă în deleţia (Δ) a 3 nucleotide care conduce la pierderea fenilalaninei (F) în poziţia 508. Alte mutaţii întâlnite sunt: G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%).

Mutaţiile variază după zona geografică sau după grupul etnic:

-la peste 505 dintre evreii Askenazi cu FC există mutaţia W1282X;

-la populaţia albă din Europa de Nord cea mai frecventă mutaţie este ΔF508.

Modul în care proteina patologică este afectată este diferit: ea poate lipsi, poate fi nefuncţională sau poate acţiona insuficient. Există 5 mecanisme moleculare patogenice care explică gradul de afectare a CFTR, astfel:

-clasa I: defect de producere a proteinei;

-clasa II: defect de prelucrare;

-clasa III: defect de reglare;

-clasa IV: defect de conducere;

-clasa V: sinteză redusă – fig.2.

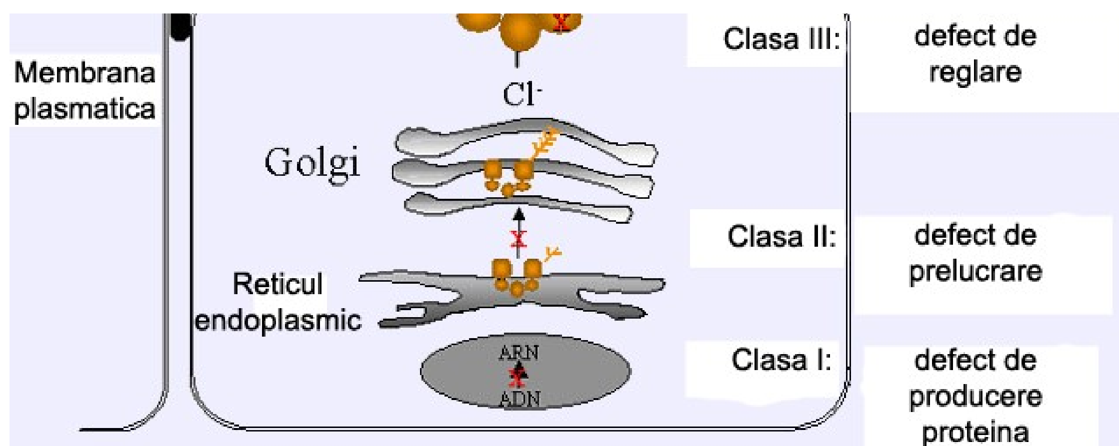


Fig. 2. Posibilităţi de expresie a genei fibrozei chistice la nivel molecular

FIZIOPATOLOGIE

Mutaţiile sunt responsabile de sinteza CFTR diferită structural şi funcţional de cea fiziologică, care va avea drept consecinţă incapacitatea celulelor epiteliale de a transporta adecvat clorul la toate organele şi sistemele, cu excepţia creierului. Această deficienţă determină reducerea transportului apei determinat direct de cel al ionilor şi alterarea sintezei glicoproteinelor. Consecinţa acestor anomalii este apariţia secreţiilor vâscoase în căile respiratorii, pancreas, tractul gastro-intestinal, glandele sudoripare şi alte ţesuturi exocrine. Vâscozitate crescută a acestor secreţii face dificilă eliminarea lor.

Plămânul: în utero şi la naştere plămânii sunt normali. La scurt timp după naştere, mulţi bolnavi cu FC dobândesc o infecţie cu diferiţi germeni (S.auriu, Ps. aeruginosa, H. influenzae, Str. pneumoniae, E.coli, Burkholderia cepacia). Infecţia este favorizată de desicarea secreţiilor intrabronşice şi de mărirea vâscozităţii mucusului intrabronşic, conducând la scăderea clearance-ului mucociliar. Infecţia incită un răspuns inflamator, caracteristica inflamaţiei căilor respiratorii în FC fiind infiltraţia cu neutrofile.

Mucusul anormal de vâscos din arborele bronşic, la care se adaugă infecţia bacteriană cronică duce la perpetuarea degradării arborelui bronşic în FC – fig.3.

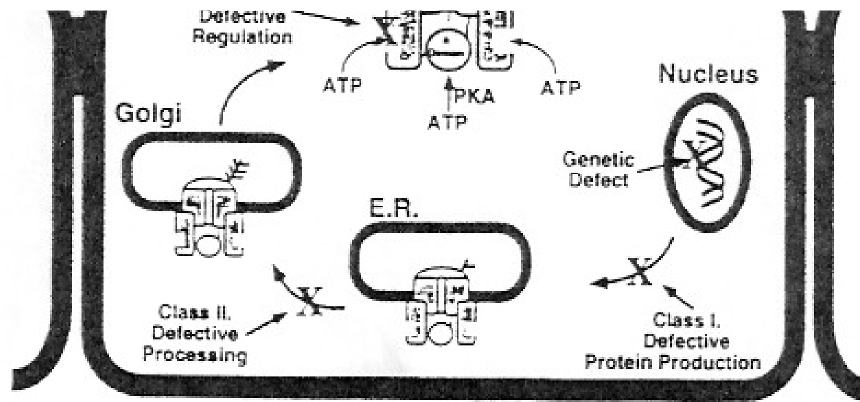


Fig. 3. Consecinţele infecţiei pulmonare la bolnavii cu FC pulmonară comparativ cu cei fără FC (după Popa I şi col).

Intestinul: defetcul CFTR conduce la scăderea secreţiei clorului prin reducerea sau absenţa stimulării intermediate de AMP ciclic. Transportul anormal al ionilor conduce la alterarea compoziţiei normale a lumenului intestinal, în principal la reducerea componentei lichidiene. În final, aceasta determină apariţia ileusului meconial la nou-născut sau a echivelenţelor de ileus meconial la sugar şi copil (sindrom de obstrucţie intestinală joasă).

Pancreasul: ca parte a digestiei normale, acidul gastric este neutralizat de bicarbonatul pancreatic, conducând la un pH optim pentru acţiunea enzimelor pancreatice. Reducerea secreţiei de bicarbonat ca răspuns la stimularea cu secretină a fost demonstartă la pacienţii cu FC, atât la cei cu insuficienţă pancreatică, cât şi la cei cu sufuienţă pancreatică. Secreţia redusă de bicarbonat afectează digestia astfel încât enzimele pancreatice nu pot acţiona la pH optim.

Finalitatea acestor mecanisme o constituie obstrucţia ductelor, cu secreţii aderente care conduc la distrucţia oraganului.

Ficat şi căi biliare: în ficat, CFTR este localizată la nivelul celulelor epiteliale, de-a lungul ductelor biliare. Absenţa CFTR funcţionale conduce la reducerea secreţiei clorului şi a transportului pasiv al apei şi clorului, bila având vâscozitate crescută. Ductele biliare se obstruează cu secreţii vâscoase, iar dacă procesul este extensiv apare ciroza obstructivă complicată cu varice esofagiene, splenomegalie şi hipersplenism.

Mucina anormală în vezica biliară şi malabsorbţia acizilor biliari la bolnavii cu insuficienţă pancreatică determină apariţia calculilor biliari.

MORFOPATOLOGIE

Din punct de vedere morfopatologic, se pot observa următoarle leziuni:

<u>a)aparat digestiv şi glande anexe</u>

•la nivelul pancreasului:

-pancreas mic, cu consistenţă crescută, cu conţinut mare de grăsimi, cu multipli chişti;

-canaliculele şi canalele pancreatice obstruate de secreţii vâscoase.

Pot exista 4 grade de afectare histologică:

-gradul I: concreţiuni eozinofilice intraluminale;

-gradul II: dilatare canaliculară, microchiste, atrofie exocrină, fibroză intra- şi interlobulară;

-gradul III: atrofie acinară şi liposcleroză;

-gradul IV: obliterare canaliculară, cu pierdere totală a celulelor acinare, fibroză extensivă.

Toate tipurile de leziuni pot coexista la acelaşi pacient.

•la nivelul tubului digestiv:

-tub digestiv tapetat cu mucus dens, aderent;

-celule caliciforme dilatate, cripte cu conţinut vâscos;

-ficat: fibroză focală biliară (leziune morfopatologică tipică), pericolangită, trombi biliari sau steatoză hepatică;

-arbore biliar: colangită sclerozantă, stenoză distală a căii biliare comune, obstrucţia sau atrofia canalului cistic, atrofia sau fibroza colecistului, litiază biliară (12%).

b)aparat respirator:

-mucoasa nazală: chisturi şi glande mucoase hiperplazice;

-hipertrofia şi hiperplazia glandelor bronşice submucoase;

-metaplazia caliciformă a epiteliului bronşic;

-bronşiectazii difuze, fibroză peribronşică, emfizem;

-chisturi (spaţii aerice, cu pereţi netezi, separate de arborele bronşic sau comunicante).

c)aparat uro-genital:

-distensia şi obstrucţia cu mucus a glandelor colului uterin la femei şi a glandelor periuretrale la bărbaţi;

-multiple chisturi foliculare la nivelul ovarelor, aspect de cervicită, eroziuni cervicale şi vaginită;

-atrofie corticală testiculară şi epididimală, concreţiuni în prostată şi veziculele seminale la bărbaţi;

-nefrocalcinoză (33% dintre bolnavi).

d)interesare cardiacă primitivă

-leziuni de fibroză focală la nivelul fibrei miocardice (constituie una dintre cauzele de moarte subită).

e)tegumente

-dilataţii importante ale glandelor apocrine, cu conţinut crescut în secreţii restante;

-de obicei, glandele exocrine sunt fără modificări în microscopia optică.

f)sistem osos

-osteoartropatie hipertyrofică pulmonară;

-proliferarea ţesutului conjunctiv perivascular subperiostal.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este complex, traducându-se printr-un polimorfism al semnelor şi simptomelor. Clasic, tabloul clinic este dominat de triada simptome digestive, respiratorii şi carenţiale.

1.Simptome digestive

1.1Simptome pancreatice

Disfuncţia pancreatică se traduce clinic prin apariţia sindromului de malabsorbţie şi semne de malnutriţie severă.

Suferinţa pancreatică se manifestă orin diaree cronică cu steatoree, abdomen mărit de volum, apetit păstrat iniţial (dispare când se instalează infecţia pulmonară cronică). Pancreatita recurentă se manifestă prin dureri abdominale recurente, cu localizare epigastrică şi iradiere în spate, asociate cu vărsături.

1.2Simptome gastro-intestinale

-**ileusul meconial** constituie manifestarea cea mai precoce în FC. Frecvenţa variază între 10-15% şi se manifestă prin întârzierea eliminării meconiului după 48 ore de la naştere, vărsături cu conţinut bilios, distensie abdominală. Clinic, la inspecţie sau palpare se evidenţiază în fosa iliacă

dreaptă sau în regiunea suprapelvină o masă abdominală. Se poate complica cu volvulus, atrezie, perforaţie, peritonită meconială.

-**prolapsul rectal** apare la 22,6% dintre bolnavii cu FC şi se datorează eliminării frecvente de scaune voluminoase, hipotrofiei musculaturii abdominale sau ca o consecinţă a presiunii abdominale crescute.

-**sindromul de obstrucţie intestinală joasă:** frecvenţa variază de la 2% la copiii sub 5 ani la 20-27% la adolescenţii şi adulţii cu FC. Apare mai frecvent ca o complicaţie a bolii, rareori fiind prima manifestare a bolii. Tabloul clinic asociază dureri abdominale, uneori sub formă de crampe apărute brusc în fosa iliacă dreaptă (FID) sau flancul drept, însoţite de greţuri, vărsături şi absenţa tranzitului, exacerbate de alimentaţie. Examenul clinic decelează o masă de consistenţă fermă în FID şi mişcări peristaltice vizibile. Se poate complica cu volvulus, invaginaţie intestinală sau obstrucţie completă.

-**refluxul gastro-esofagian şi esofagita de reflux** se întâlnesc la 1/ 3 dintre bolnavi. Tabloul clinic asociază un complex de semne şi simptome pulmonare (tuse, episoade de apnee, wheezing, infecţii de tract respirator, atelectazii), gastro-intestinale (vărsături, regurgitaţii, dureri epigastrice, anorexie, ruminaţie, falimentul creşterii), anemie. Etiologia poate fi multiplă: creşterea presiunii intraabdominale, medicaţie care relaxează sfincterul esofagian inferior, golire gastrică întârziată, fizioterapia sau relaxarea intermitentă a sfincterului esofagian.

-**gastrita, boala ulceroasă şi infecţia cu Helicobacter pylori.** Simptomatologia ulceroasă poate avea ca substrat instalarea unui ulcer duodenal, deşi cel mai frecvent este urmarea refluxului gastro-esofagian. Prevalenţa infecţiei cu Helicobacter pylori şi rolul său în boala gastro-duodenală în FC sunt controversate.

1.3Simptome hepato-biliare

Includ: icterul colestatic cu debut neonatal şi evoluţie prelungită, litiază biliară cu calculi colestatici, sindrom hepato-splenomegalic, traducând hepatopatia cronică şi ciroza hepatică în diferite stadii cu sau fără hipertensiune portală. Poate asocia şi adenocarcinom biliar.

1.4Alte simptome digestive: se pot asocia adenocarcinomul pancreatic sau ileal, boala Crohn şi boala celiacă.

2.Simptome respiratorii

Suferinţa respiratorie constituie elementul principal în evoluţia bolnavului cu FC. Prima manifestare o constituie tusea, la început intermitentă, concordantă cu episoadele infecţioase, apoi prelungindu-se , cu exacerbare nocturnă şi în special dimineaţa la trezire. În evoluţie, tusea devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă.

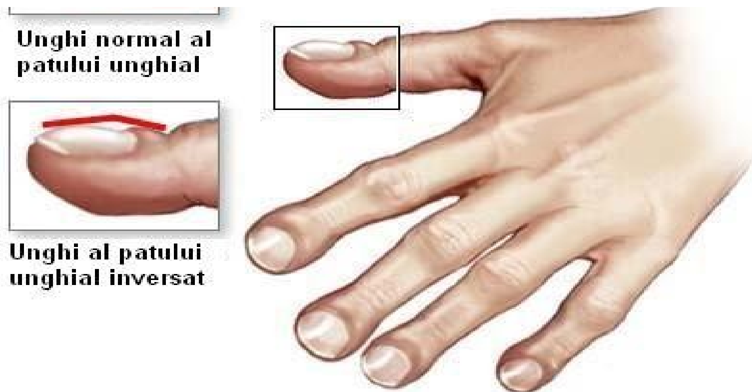


Fig. 4. Hipocratism digital

Evoluţia bolii este marcată de momentele infecţioase când simptomele se exacerbează. În final apar hipoxia cronică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar cronic şi decesul. Alte manifestări

legate de aparatul respirator sunt: polipii nazali (15-20% dintre cazuri), sinuzita şi parasinuzita cronică, etmoidita cronică, otita medie. Complicaţiile aparatului respirator mai frecvent întâlnite în FC sunt: atelectaziile lobare şi/sau segmentare, pneumotoraxul, hemoptizia, hipocratismul digital (fig.4), pleurita, osteoartropatia hipertrofică pulmonară.

3.Sindromul carenţial

Clinic, se poate manifesta prin apariţia edemelor (prin hipoproteinemie) şi palidităţii (prin anemie hemolitică secundară deficitului de vitamina E – manifestare rară a FC la sugarul mic). În mod obişnuit se remarcă:

-retard somatic şi pubertar;

-rahitism şi osteoporoză (osteopenie) prin carenţă de vitamina D;

- tegumente aspre, rugoase (deficit de vitamina A);

-sindrom hemoragipar (deficit de vitamina K);

-exsudaţie proteică cronică (edeme prin hipoalbuminemie – rare la vârstele mari);

-oftalmoplegie, areflexie, distrofie neuroaxonală (prin deficit de vitamina E);

-dezechilibre homeostatice cu sindrom de deshidratare acută şi diselectrolitemie (hiposodemie, hipocloremie, hiperpotasemie), alcaloză hipocloremică;

-hipotensiune arterială.

4.Alte simptome

4.1Glandele sudoripare

Implicarea glandelor sudoripare în FC reprezintă elementul cardinal în diagnosticul bolii. Clasic, bolnavii prezintă gust sărat al sudorii sau chisr cristale care impregnează pielea în condiţiile transpiraţiei abundente. Astfel, în special copilul mic, este predispus la depleţie salină acută cu hipocloremie, hiponatremie şi alcaloză. Bolnavul este letargic, anorexic, cu fenomene de şoc hipovolemic.

4.2Tractul genito-urinar:

-simptomele renale prezente în 1/3 dintre cazuri apar tardiv şi sunt generate de nefrocalcinoză;

-sterilitate la bărbaţi (97-98%);

-amenoree secundară la femei.

4.3 Sistemul osos

-osteoartropatia hipertrofică se traduce prin durere locală, edem, căldură locală şi uneori mici colecţii lichidiene. Comparativ cu hipocratismul care se instalează rapid, interesarea celorlalte oase se produce la adolescent şi adult.

4.4Diabetul zaharat

Frecvenţa diabetului zaharat variază între 13-75%. Iniţial apare scăderea toleranţei la glucoză (vârsta medie 18 ani), apoi diabetul (vârsta medie 21-25 ani). Tabloul clinic se traduce prin pierderea progresivă a greutăţii şi alterarea funcţiei pulmonare fără legătură directă cu exacerbarea infecţiei pulmonare.

4.5 Patologia malignă

-afecţiuni intraabdominale: adenocarcinom de intestin subţire şi pancreas, colangiocarcinom;

-afecţiuni extraabdominale: leucemie, neuroblastom, seminom, astrocitom, tumoră Wilms.

DIAGNOSTIC

a)diagnostic prenatal: odată cu clonarea locusului genei FC diagnosticul prenatal este posibil cu o acurateţe de 100%. Materielul biologic (lichid amniotic, prelevat vilozitar) se obţine prin puncţie amniotică transabdominală în săptămânile 16-18 de sarcină.

b)diagnostic postnatal:

-screeningul neonatal:principiul are la bază nivelul crescut (peste 80 mg/ml) al tripsinei imunoreactiveîn sângele nou-născuţilor cu FC (teste radioimune).

-testul sudorii reprezintă metoda “gold standard” pentru diagnosticarea bolii. Procedura acceptată este iontoforeza cantitativă cu pilocarpină efectuată cu sistemul Nanoduct. Se vor efectua cel puţin 2 determinări ale electroliţilor.

Interpretarea testului:

-normal: valori sub 40 mMoli/l NaCl;

-pozitiv: copii – peste 60 mMoli/l NaCl; adolescenţi şi tineri – peste 70 mMoli/lNaCl;

-echivoc: valori între 40-60 mMoli/l NaCl (se repetă obligatoriu şi se interpretează în context clinic).

Tabelul nr.1 prezintă semnele de alarmă care impun efectuarea testului sudorii.

Tabelul nr.1 Semne de alarmă care impun efectuarea testului sudorii

Manifestări pulmonare	***Manifestări digestive***	***Altele***
- tuse cronică - wheezing recurent - pneumopatii recidivante - hiperinflaţie precoce şi persistentă - atelectazie cu caracter fugace şi recidivant la nou-născut - infecţii respiratorii repetate şi trenante (în special cu Stafilococ auriu şi Pseudomonas) - polipoză nazală - sinuzite recidivante	- ileus meconial - icter colestatic neonatal - diaree cronică cu steatoree - prolaps rectal recidivant - vărsături inexplicabile - sindrom dureros abdominal recurent (sindrom de obstrucţie ileală distală) - pancreatită recurentă - ciroză şi hipertensiune portală - apendice mucoid infiltrat - invaginaţie intestinală recurentă sau la vârstă necaracteristică	- istoric familial de FC - fraţi decedaţi ca nou-născuţi sau sugari, fără diagnostic - gust sărat al sudorii - cristale de sare pe tegumente - staţionare ponderală sau creştere lentă - sindrom de pierdere de sare - şoc de căldură - diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală (deficienţă de vitamina K) - edeme (hipoproteinemie) - anemie hemolitică (deficienţă de vitamina E) - fontanelă bombată, cecitate nocturnă (deficienţă de vitamina A) - calcificări scrotale - azoospermie obstructivă - pubertate întârziată - hipocratism digital

c) diagnosticul molecular:

Identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului. Ideal, ar trebui efectuat la toţi bolnavii cu testul sudorii pozitiv. În mod specific, este obligatoriu în următoarele situaţii:

-tablou clinic caracteristic, dar cu testul sudorii la limtă sau negativ;

-tablou clinic necaracteristic, dar cu testul sudorii pozitiv.

Explorările diagnostice includ şi:

-investigarea insuficienţei pancreatice: teste enzimatice (elastaza pancreatică din materii fecale), explorări imagistice (ultrasonografie, tomografie axială computerizată, colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă);

-investigarea suferinţei intestinale: teste de încărcare cu dizaharide, explorări imgistice (examene radiologice, ecografice, CT);

-evaluarea suferinţei hepato-biliare: teste funcţionale biochimice uzuale, ecografie, scintigrafie biliară, colangiografie, puncţie-biopsie hepatică percutană.

-evaluarea bolii pulmonare: radiografie toracică (emfizem, aspect de bronhopneumonie, zone de atelectazie, pneumonii lobare sau segmentare, colecţii pleurale), bronhografie şi CT (dilataţii bronşice în stadii avansate);teste funcţionale respiratorii (iniţial disfuncţie ventilatorie obstructivă, apoi mixtă), examen bacteriologic al sputei.

-evaluarea sindromului carenţial: teste uzuale, hemoleucogramă, proteinemie, glicemie, lipemie, ionograma serică, etc.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

-alte cauze de steatoree: boală celiacă, enteropatia cronică nespecifică, limfangiectazia intestinală, a-betalipoproteinemia, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă la sugar);

-alte cauze de boală pulmonară cronică: tuberculoză, astm bronşic, fibroză pulmonară Hamman-Rich, hemosideroză, bronşiectazii de alte etiologii.

TRATAMENT

1.Tratamentul bolii pulmonare vizează:

-drenajul bronşic;

-tratamentul infecţiei bronho-pulmonare.

a) Drenajul bronşic se realizează prin:

- fizioterapie toracică (drenaj postural, masaj toracic, percuţie, gimnastică respiratorie);
- exerciţii fizice generale cu practicarea sportului în vederea măririi maselor musculare şi călirea organismului;
- tehnici de clearance respirator ce urmăresc controlul respiraţiei, exerciţii de expansiune toracică, tehnici de expir forţat, stimularea tusei în vederea eliminării secreţiilor bronşice vâscoase;
- terapia inhalatorie foloseşte:

- medicaţie bronhodilatatoare în aerosoli (agenţi β adrenergici);

- agenţi mucolitici:

  - alfa-dornaza (**Pulmozyme** fiole 2500UI/2,5 ml**)** administrată zilnic minimum 6 luni ameliorează clearance-ul mucociliar prin hidrolizarea ADN-ului extracelular prezent în cantităţi mari în secreţiile bronşice. Tratamentul este cu atât mai eficient cu cât se începe mai devreme.
  - N-acetylcisteina (1-3 ml/şedinţă X 2-3 ori/zi în funcţie de vârstă şi starea clinică): părerile nu sunt unanime în ce priveşte eficacitatea sa.

b) Tratamentul infecţiilor bronho-pulmonare

•Antibioterapia:se urmăreşte prevenirea, eradicarea şi controlul infecţiei respiratorii cu diferiţi germeni, în particular cu stafilococ auriu coagulazo-pozitiv, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia. Principalele antibiotice folosite în funcţie de germenele izolat recomandate de grupurile internaţionale de lucru sunt prezentate în tabelul nr.2.

Tabel nr.2 Antibioticele utilizate în infecţiile respiratorii din fibroza chistică.

Calea de administrare	Microorganism	Antibiotic	Doză copil (mg/kgc/zi)	Doză adult (g/zi)	Ritm (24 ore)
	Stafilococ	Cloxacilina	50-100	2-4	3-4
		Flucloxacilina	100-200	2,5-3	3-4
		Cefaclor	40-50	3-4	3
		Clindamicina	20	0,6-1,2	3-4
		Eritromicina	50-100	2	3-4

Calea de administrare	Microorganism	Antibiotic	Doză copil (mg/kgc/zi)	Doză adult (g/zi)	Ritm (24 ore)
ORAL		Augmentin	40	2	3
	Haemophilus	Amoxicilina	50-100	3	3
		Trimetoprim	20	0,32-0,64	2-4
		Cloramfenicol	50-100	2	3
	Pseudomonas	Ciprofloxacina	25-50	1,5-2,25	3
INTRA-VENOS	Stafilococ	Oxacilina	150-200	2,5-3	4
		Ceftriaxona	100	3	1
	Pseudomonas	Tobramicina	8-20	2,5	3
		Amikacina	15-30	2,5-3,5	2-3
		Netilmicina	6-12	3-4	2-3
		Carbenicilina	250-500	4-5	4-6
		Ticarcilina	250-500	3-4	4-6
		Piperacilina	250-450	3-4	4-6
		Ticarcilina + clavulanat	250-400	3-4	4-6
		Imipenem+ cilastatin	150	4	3-4
	Pseudomonas + Burkholde-ria	Ceftazidim	150	4-6	3
AERO-SOLI	Pseudomo-nas		mg/doza	mg/doza	
		Gentamicina	40-80	80-160	2-4
		Tobramicina (Tobi)	40-80	80-160	2-4
		Carbenicilina	-	2000-4000	2-4

Principiile antibioterapiei în FC sunt următoarele:
- tratamentul trebuie să fie viguros de la început;
- dozele administrate sunt mult mai mari decât în alte afecţiuni;
- curele de antibiotice sunt prelungite (2-4 săptămâni);
- terapia este ghidată în funcţie de severitatea simptomatologiei şi germenelui izolat;
- asocierea antibioticelor în aerosoli.

•**Imunoterapia:** se indică imunizări profilactice faţă de bolile infecţioase cu tropism bronşic, precum şi vaccinuri anuale antigripale.

c)Terapia antiinflamatorie are un rol important în schema de tratament, prevenind distrucţia ţesutului pulmonar.

•**Corticoterapia** are rezultate bune în administrarea inhalatorie, în special la pacienţii ce asociază şi astm bronşic. Nu au fost stabilite încă dozele eficiente în suferinţa pulmonară din FC.

•**Antiinflamatoare nesteroidiene:** Ibuprofenul inhibă migrarea şi activarea neutrofilelor, dar doza terapeutică trebuie ajustată în funcţie de nivelul seric, deoarece în doză mică acesta are efect proinflamator. Cu rol antiinflamator se utilizează şi acizii graşi ω-3.

•**Terapia antiinflamatorie cu antiproteaze:** alfa1-antitripsina, inhibitorul leucoproteazei secretorii.

c) Transplantul pulmonar se adresează bolnavilor cu insuficienţă respiratorie severă în ciuda unei terapii corecte, cu saturaţie în oxigen sub 90%, cu alterarea severă a calităţii vieţii şi este

contraindicat în aspergiloza pulmonară invazivă, tulburări psiho-sociale severe, infecţii cu micobacterii atipice, neaderenţa la terapie sau boli renale severe.

d) Terapia genică ce constă în transplantul genei ce induce sinteza CFTR normale pe vectori de tip liposomi sau adenovirusuri şi administrarea pe cale inhalatorie bolnavilor, constituie o metodă non-integrativă, încă în studiu, datorită efectelor adverse potenţiale, al ritmului strict de administrare şi rezultatelor terapeutice puţin satisfăcătoare.

2.Tratamentul suferinţei digestive

a) Tratamentul insuficienţei pancreatice se bazează pe aportul substitutiv de enzime pancreatice. Progresele farmacologice au condus la optimizarea extractelor pancreatice.

Pentru a fi mai eficiente, preparatele enzimatice sunt învelite în microsfere pH-rezistente, altfel 90% din lipază este degradată înainte de a ajunge la unghiul lui Treitz. Totuşi,unii pacienţi care necesită doze mari de enzime pancreatice trebuie să primească şi inhibitori ai pompei de protoni sau blocanţi H2 pentru a reduce aciditatea din stomac şi a ameliora eficienţa enzimelor.

Dozele de enzime nu sunt bine standardizate, doza corectă fiind cea cu care se corectează steatoreea, dispar durerile abdominale, scade numărul şi volumul scaunelor.

Doza de enzime pancreatice depinde de următorii factori:gradul insuficienţei pancreatice, motilitatea intestinului subţire, gradul de evacuare gastrică, pH-ul intestinal, caracteristicile mucusului, formarea miceliilor cu bilă.

Principiile generale ale terapiei substitutive în FC la copil:

- La sugari se folosesc minimicrosfere, doza iniţială fiind de 1/3 – ¼ capsulă pentru fiecare 120 ml lapte (aproximativ 500-700 UI/kg corp/masă). Se administrează cu linguriţa înainte de masă, amestecându-se enzimele cu o mică cantitate de aliment.

- La copilul sub 5-6 ani se administează conţinutul capsulei într-o cantitate mică de lichid înaintea meselor sau golite direct în gură. Este important ca granulele să nu fie fărâmiţate sau mestecate. Doza necesară este 2000-2500 UI/kg corp/masă la mesele principale şi 1000-1500 UI/kg corp/ masă la gustări.

- La copilul peste 6 ani, capsulele se înghit întregi, cu respectarea aceloraşi recomandări.

Indiferent de preparat, aportul de lichide trebuie să fie adecvat vârstei sau chiar suplimentat în timpul terapiei de subsituţie enzimatică.

Există alimente care nu necesită enzime: fructe (cu excepţia avocado), vegetale (cu excepţia cartofului, fasolei, măslinelor), zahăr, gem, miere de albine, siropuri, suc de fructe, glucoză pulbere.

Dozele se măresc treptat în funcţie de simptome, de scaune şi de sporul ponderal, iar odată cu diversificarea, în funcţie de cantitatea de grăsimi ingerate. O cantitate mai mare de enzime poate fi necesară la mesele mai bogate în grăsimi sau dacă scaunele rămân frecvente, deschise la culoare şi uleioase.

Preparatul acceptat de majoritatea autorilor este Kreonul care controlează şi ameliorează insuficienţa pancreatică la peste 90% dintre pacienţii cu FC. Se găseşte sub 3 forme: capsule de 10000 UI, 25000 UI şi 40000 UI. În Pediatrie, cel mai utilizat este Kreon 10000 UI care conţine 2500-3000 UI lipază.

Efectele secundare ale enzimelor pancreatice sunt rare: greţuri, vărsături, balonare, dureri abdominale, diaree, constipaţie (la bolnavii cu malabsorbţie semnificativă a grăsimilor la care doza de enzime s-a crescut rapid), hiperuricemie şi hiperuricozurie la doze foarte mari (10000 UI lipază/kg corp/zi), odinofagie (dacă microsferele sunt mestecate sau sfărâmate în gură), iritaţie perianală dacă tranzitul intestinal este rapid sau doza de enzime excesivă, reacţii alergice gastro-intestinale acute sau cronice, colonopatie fibrozantă.

b)Ileusul meconial beneficiază în formele necomplicate de clisme repetate cu soluţii izoosmotice (Gastrografin), iar în caz de perforaţie, volvulus sau gangrenă se recurge la tratament chirurgical.

c)Sindromul de obstrucţie intestinală joasă (SOIJ) necomplicat se tratează cu administrare orală sau pe sondă de Polietilenglicol 20-40 mg/oră (max. 1 litru/oră agent izoosmolar neabsorbabil) şi/sau clismă cu o substanţă de contrast (Gastrografin) ce stimulează secreţia de apă din peretele intestinal, concomitent cu reechilibrare hidro-electrolitică orală. Tratamentul chirurgical este rezervat formelor complicate. Deoarece SOIJ este consecinţa unui tratament de substituţie enzimatic inadecvat, se indică profilactic creşterea dozelor de enzime, folosirea prokineticelor sau administrarea orală de rutină de Gastrografin sau de N-acetylcisteină.

d) Tratamentul suferinţei hepato-biliare

Hepatopatia cronică cu colestază (cu sau fără ciroză biliară constituită) beneficiază de tratament cu acid ursodeoxicolic (**Ursofalk** 15-20 mg/kgc/zi), iar boala hepatică complicată cu hipertensiune portală, hipersplenism şi deteriorarea funcţiei hepato-biliare necesită transplant hepatic.

Litiaza biliară este tratată medical cu Ursofalk sau chirurgical.

3.Tratamentul sindromului carenţial se adresează deficitului macronutrieţilor, proteinelor (hipoalbuminemie, edeme, oprirea creşterii, scăderea matricei osoase), deficitului energetic (scădere în greutate cu topirea musculaturii striate, oprirea creşterii, pubertate întârziată) şi al micronutrienţilor (vitamine liposolubile A, D, E, K, oligoelemente).

La bolnavii cu FC se recomandă:

-dietă hipercalorică şi hiperproteică;
-cu conţinut crescut de lipide;
-glucide în cantitate normală;
-suplimente de vitamine liposolubile – tabel nr.3.

Este necesară substituţia cu clorură de sodiu (max. 2 g/zi la sugar şi conform dorinţei la copil şi adult), mai cu seamă în sezonul cald, pentru a preveni deshidratările acute cu alcaloză metabolică, cu hipocloremie şi hipocalcemie.

Suplimentele nutriţionale orale (Nutren junior, Frebini, Nutridrink, Calshake, Infatrini, Cistilac) sunt bogate în calorii şi/sau proteine. Sunt recomandate la bolnavi malnutriţi cu FC şi la cei cu aport dietetic suboptimal în ciuda tuturor măsurilor luate.Se recomandă consumul după masă sau înainte de culcare

Lipsa răspunsului la dietă impune un program de reabilitare nutriţională prin alimentaţie nocturnă pe sondă nazo-gastrică, nutriţie parenterală, gastrostomie.

Tabel nr.3. Necesarul nutriţional la copiii cu FC

Nutrient	Recomandare	Sursa
Necesar energetic	120-130% ↑	Supliment cu polimeri de glucoză şi/sau lipide cu conţinut caloric de 1,5 Kcal/ml
Proteine	100% ↑	Dietă / supliment
Lipide	35% ↑	Supliment cu ulei sau emulsii bogate în AG polinesaturaţi
Vit. A	5000-10 000 UI/zi (1200-7500 mg/zi)	Suplimentare
Vit. D	400-800 UI/zi	Suplimentare
Vit. E	100-200 UI/zi	Suplimentare
Vit. K	300 mg/zi	Suplimentare
Vit. B12	4 mg/zi	Suplimentare
Vit. C	200 mg	Suplimentare
Ca	Doza corespunzătoare vârstei	
Fe	Doza corespunzatoare	Dietă

	vârstei	
Zn	15 mg	Suplimentare
Cu	Doza corespunzatoare vârstei	Dietă

• Tratamentul diabetului zaharat din FC (CFRD):

Dieta hipercalorică, bogată în lipide care menţine statusul nutriţional trebuie să continuie şi în cursul CFRD. Menţinerea aportului caloric crescut se va realiza atât cu glucide simple, cât şi complexe. Glucidele cu index glicemic scăzut pot fi consumate şi distribuite egal pe tot parcursul zilei pentru a optimiza controlul glicemic. Doza de insulină necesită ajustare în funcţie de aportul de glucide. Dacă bolnavul necesită nutriţie enterală, poate fi necesară o extradoză de insulină în cursul şedinţelor de nutriţie şi după pentru a acoperi sarcina carbohidraţilor.

• Nutriţia după transplantul pulmonar

Nevoile energetice imediate post-transplant sunt de 1,35-1,75 ori mai mari decât cheltuielile energetice bazale. Nevoile de proteine sunt 1,3 -2,5 g/kgc/zi. Dieta poate începe la 1-2 zile post-operator cu lichide dacă pacientul a fost detubat. Dacă aportul oral este insuficient, dacă pacientul este incapabil să mănânce per os la 3-4 zile de la transplant şi dacă măsurile de terapie intensivă şi ventilaţie sunt necesare, atunci trebuie iniţiată alimentaţia enterală suplimentară.

EVOLUŢIE

Netratată, boala evoluează progresiv spre exitus, tabloul clinic fiind dominat de boala pulmonară cronică obstructivă cu cord pulmonar cronic şi de sindromul de malabsorbţie sever, cu multiple deficite nutriţionale secundare la care se adaugă şi incidenţa crescută a tumorilor maligne la nivelul tubului digestiv, ficat, căi biliare.

Tratamentul permite creşterea duratei medii de viaţă la aceşti bolnavi.

Complicaţiile bolii:

-complicaţii pulmonare: atelectazii lobare şi/sau segmentare, pneumotorax, hemoptizie, infecţie cu Aspergillus fumigatus, hipocratism digital, pleurită, cord pulmonar cronic.

-complicaţii digestive: hemoragia digestivă superioară, encefalopatia porto-sistemică în contextul cirozei hepatice, diabet zaharat, sindrom hemoragipar.

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde de severitatea bolii, de vârsta la care s-a stabilit diagnosticul şi de perseverenţa tratamentului. În prezent, speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacienţilor cu FC s-a ameliorat semnificativ, datorită cunoaşterii mecanismului fiziopatologic al bolii şi datorită abordărilor terapeutice. Media de supravieţuire a crescut semnificativ, de la 16 ani în 1970 la 32 de ani în 2005 şi se prevede ca pentru bolnavii născuţi la începutul anilor ’90 media vârstei de supravieţuire să fie mai mare de 40 de ani.

Sunt folosite scoruri de apreciere a evoluţiei şi stadiului bolii pe baza cărora se pot emite prognoze orientative. Cel mai utilizat este scorul Shwachman stabilit pe trei categorii de modificări: examenul fizic şi activitatea generală, starea de nutriţie şi imaginea radiologică. Pentru fiecare aspect se acordă maxim 25 de puncte.

Interpretarea scorului:

- excelent: 80-100 puncte;
- bun: 71-79 puncte;
- uşor afectat: 56-70 puncte;
- moderat interesat: 40-55 puncte;
- sever: sub 40 puncte.

VIII.20. HEPATITA CRONICĂ LA COPIL

LAURA BOZOMITU

Definiţie: Hepatita cronică face parte dintre bolile active ale ficatului, documentate prin anomalii biologice persistente peste 6 luni şi leziuni histopatologice specifice (necroza periportală, inflamaţie, fibroză portală şi periportală).

Etiologie şi clasificări. Etiologia reprezintă criteriul esenţial de clasificare. Mowat, Buligescu, Oancea, Fodor, Pascu, V. Popescu, L. Ţurcanu, Hoofnagle, C. Roy, Perillo, Patrick G. Quinn consideră importantă încadrarea într-una dintre principalele categorii etiologice:

1. Hepatita cronică postvirală.
2. Hepatita cronică autoimună.
3. Hepatita cronică indusă de toxice (medicamentoase şi nonmedicamentoase).
4. Hepatita cronică metabolică (boala Wilson, deficit de alfa1-AT)

Boala evoluează benign, dar există riscuri evolutive ameninţătoare de viaţă care impun supraveghere şi intervenţii speciale: insuficienţa hepatocelulară, manifestări extrahepatice, anemie hemolitică, hipertensiune portală. Comorbidităţile pot crea un cadru special pentru situaţii specifice. *HC postvirale* sunt dominate etiologic la copil de hepatita virală B (HVB) şi hepatita virală C (HVC) dar se discută şi intervenţia altor virusuri: Epstein-Barr, CMV, paramixovirusuri (hepatita cu celule sinciţiale gigante), arbovirusuri, infecţia HIV; relaţia cu statusul imun al gazdei în aceste situaţii este importantă şi bidirecţională.

Tulburările metabolice care pot determina afectare hepatică sunt: deficitul de alfa1-antitripsină (AT), boala Wilson, galactozemia, tirozinemia, fibroza chistică, iar dintre factorii toxici sunt implicaţi tetraclorura de carbon, plumbul, Amanita phalloides, tuberculostaticele, paracetamolul, macrolidele, metotrexatul, anticomiţialele de ultimă generaţie.

Unele boli specifice cronice biliare şi intestinale, ca şi anomaliile căilor biliare pot asocia leziuni hepatice cronice întreţinute în special de colestază.

HC autoimună posedă o mare heterogenitate imunologică şi clinică, dominată de manifestări extrahepatice şi prezenţi autoanticorpilor organ-specifici şi nonorgan-specifici în prezenţa unor markeri HLA. Problemele de diagnostic sunt dificile pentru departajarea autoimunităţii de perturbările imune induse de virusuri.

Factorii de mediu (geografici) şi genetici determină o anumită endemicitate pentru VHB, VHC şi o anumită prevalentă a disfuncţiei imune a gazdei. De aceea, practic se foloseşte o clasificare după criteriul seroimunologic în trei grupe mari, în scopul unei terapii eficiente.

1. HC postvirală cu markeri pentru virusuri: VHB (şi posibilă suprainfecţie cu VHD) sau VHC, dar pot exista co- sau suprainfecţii virale în care, prin competiţie, domină replicativ unul dintre virusuri;
2. HC autoimună (HAI) cu markeri HLA şi autoanticorpi nespecifici sau specifici de organ;
3. HC seronegativă fără markeri virali sau autoimuni.

Clasificarea HAI (tabel 1) se face în funcţie de anticorpii circulanţi (markeri imunoserologici).

GOR - antigen ce nu este codat de HVC şi de către genomul gazdei, este bine exprimat în celulele tumorale. Anticorpii anti-GOR sunt indicatori ai hepatitei virale C asociind fenomene autoimune.

Tipul II (LKM 1 pozitiv) este particular copilului şi are relaţii încă incomplet elucidate cu hepatita produsă de VHC, dovedită prin anticorpi GOR (subtip a GOR+ şi subtip b GOR-).

Tabel 1. Clasificarea hepatitei cronice autoimune (HAI)

HAI	Anticorpi antinucleari (ANA)	Ac. anti muşchi neted (SMA)	Ac. antimito-condriali (AM)	Anticorpi anti-LKMl	Anticorpi anti-SLA
Tip I (lupoidă)	+	+	-	-	-
Tip II			-	+	-
Tip III	-	±	±	-	+

LKM 1 - liver-kidney microsomal autoantibody type 1.
SLA - soluble liver antigen.

S-a încercat şi se perfectează încă un consens privind caracteristicile anatomopatologice, în ideea că leziunile sunt comune (în general), în ciuda unor mari varietăţi etiologice (Sheila Sherlock). Clasificarea anatomopatologică globală după localizarea şi severitatea (extinderea) leziunilor necroinflamatorii şi fibrozei este următoarea:

- HC persistentă (HCP):
  - o infiltrat limfocitar strict în spaţiul port;
  - o arhitectură tabulară păstrată şi membrană limitantă intactă;
- HC lobulară (HCL):
  - o inflamaţie extinsă în lobul;
  - o necroză hepatocelulară intralobulară;
  - o membrană limitantă intactă;
- HC agresivă medie (HCA medie):
  - o infiltrat inflamator cronic (limfoplasmocitar) cu depăşirea sau
  - o distrugerea membranei limitante şi extinderea în lobul;
  - o piece-meal necrosis în zona periportală;
- HC agresivă severă:
  - o aspectele descrise la HCA medie şi în plus:
  - o septuri fibroase extinse centrolobular cu izolarea celulelor „în rozetă";
  - o punţi „bridging" necrosis portal-centrale şi portal-portale, necroză extinsă şi colaps parenchimatos;
  - o arhitectura lobulară păstrată.

Consensul actual de clasificare histologică impune o cuantificare adecvată a gradului necroinflamator şi a stadiului fibrozei, necesare pentru precizarea diagnosticului, evaluare prognostică şi monitorizare a efectului terapiei. Scorurile numerice pentru gradul şi stadiul bolii (Knodell, grila Metavir, Scheuer, Ludwig, Bianchi, Ishak, Prodromos Hytiroglon) trebuie folosite la diagnostic şi în monitorizarea bolnavilor în timpul terapiei.

Epidemiologie

Peste 500 de milioane de oameni suferă în lume de hepatită cronică virală (B, C, D); CDC estimeaza ca 42% din cazurile cu hepatită cronică B la adult au originea în copilărie, iar pentru hepatita cronică C în adolescenţă; riscul infecţiilor virale hepatitice B şi C pentru HCC (carcinom hepato-celular) este de 10 ori mai mare decât cel pentru cancer pulmonar la fumătorii cronici. Caracteristicile imunologice şi moleculare virale au determinat elucidări patogenice, terapia devenind o veritabilă medicină moleculară. Răspunsul imun al copilului este diferit de cel al adultului (sistem imun imatur). Particularităţile evolutive depend de vârsta la care este contractată infecţia. Rata mare de diviziune şi regenerare a celulelor hepatice la copil, în contrast cu răspunsul imun slab la infecţie, favorizează diseminarea infecţiei.

Patogenie: citoliza şi clearance-ul virusurilor implicate sunt sub controlul mecanismelor imune umorale şi celulare. Calitatea răspunsului imun este determinată genetic şi influenţată multifactorial.

Virusurile hepatitice nu sunt direct citopatice, cu excepţia VHC şi VHD. VHB în special modifică lipoproteinele membranare şi iniţiază reacţii autoimune. Ţinta conflictului imun, al cărui efector este limfocitul T citotoxic, este AgHBc exprimat pe membrana hepatocitară infectată. Cooperarea Th/Ts/Tc este modulată şi de interferonul endogen. Deficitul de interferon alfa endogen sau disabilitatea sa pentru inhibarea sintezei virale şi exprimarea membranară insuficientă a AgHLAII (esenţială eficienţei efectului citotoxic) poate determina cronicizarea bolii. Sunt participanţi esenţiali reactivitatea gazdei şi particularităţile virusurilor (replicare, genotipuri, serotipuri, mutanţi).

În HAI patogenia este dominată de citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică asociată complexului HLA de pe cromozomul 6: Al, B8, DR3, DR4 şi Dl. Suportul anti-genic are la bază şi factori de risc alelic pentru anumiţi epitopi („the disease susceptibility motive"): DRB1 0301-LLEQKR, DRB1 0401-LIEQKR, DRB1 1501-LLEQAR. Mecanismul imun induce inflamaţia, necroza şi apoptoza celulară.

Hepatita cronică B

- Hepatita B rămâne o problemă majoră de sănătate publică în lume;
- Asia şi Africa - procentajul markerilor HBs de 15%-20% constituie o mare problemă la copil prin risc epidemiologic major (mama şi alt gen de transmisie intrafamilială)
- Italia, Japonia, Spania, Grecia, Portugalia - zona intermediară 2%-10%, risc egal la adulţi şi copii.
- Europa Nordică, USA - infectaţi sub 1% din populaţie
- Se înregistrează o dinamică epidemiologică fără precedent (mobilitate populaţională, adopţii etc.)
- Vaccinarea universală este importantă, în special pentru nou-născuţi şi adolescenţi, populaţii cu mare risc, iar screeningul depistării infecţiei la gravide constituie de asemenea o măsură de combatere eficace a infecţiei.

Istoria naturală a infecţiei cu VHB

Progresia spre ciroză are rata anuală de :

- 2-6% forme Ag HBe pozitive
- 8-10% formele Ag HBe negative

Tabel 2. Fazele infecţiei cu VHB

FAZA	DURATA	MARKERI
Faza de imunotoleranţă	10-20 Ani	HBsAg + HBeAg+ HBV-DNA 105 copii/mL ALT normal
Faza imunoactivă (hepatita croncià B)	5-15 Ani	HBsAg + HBeAg+ (tip sălbatic), HBeAg− (mutanţi pre-core) HBV-DNA crescut (104-107 copii/mL)ALT crescut!!!
Faza non-replicativă	Peste 15 ani	ALT crescut ± simptome

Infecţia precoce cu VHB creşte riscul cronicizării cu până la 70%-90% atunci când vârsta este sub un an. **Seroconversia spontană** este pentru **HBe 6-10%, HBs 1%, dupa Sweet, Delage G., Lok A. (Canadian Association for the Study of the Liver, 2003**

Riscuri în infecţia copiilor

- Cronicizarea la copil este 90%, 5% sunt non responsivi la vaccinare
- Riscul de hepatocarcinom se corelează cu durata menţinerii replicării virale şi cu Ag HBe pozitiv

- Seroconversia la Ac antiHBe spontană este 10%-16%, iar a AgHBs la Ac antiHBs este de 0,6% pe an (1,7% la cei cu viremie mică şi 0,4% la cei cu viremie joasă)
- Un tratament care ar mări rata seroconversiei anti-HBe ar avea un impact major în oprirea diseminării infecţiei şi a evoluţiei grave

Factori predictivi ai progresiei bolii hepatice severe: persistenţa continuă a viremiei mari constituie risc major pentru HCC; supresia susţinută a DNA – VHB este necesară; există o serie de factori independenţi (vârsta, alcool, cocaina, steatoza). (3)

TERMINOLOGIA FORMELOR DE INFECŢIE CRONICĂ CU VHB

1- Hepatită cronică AgHBe pozitivă cu boală activă:
- AgHBe pozitiv;
- ADN VHB >105 copii/ml;
- creşteri persistente / intermitente ale ALT;
- grade diferite de activitate / fibroză.

2- Hepatită cronică AgHBe negativă:
- AgHBe negativ / anti HBe pozitiv;
- valori fluctuante / scăzute / moderat crescute ale ALT şi ADN VHB>10 .
- grade diferite de activitate / fibroză.

3- Hepatită cronică AgBHe pozitivă – faza de imunotoleranţă (minim activă):
- AgHBe pozitiv;
- ADN VHB >105 copii/ml;
- ALT normale;
- activitate necroinflamatorie minimă.

4- Purtători inactivi:
- Ag HBs pozitiv;
- AgHBe negativ / anti HBe pozitiv;
- ADN VHB nedetectabil sau <104 copii/ml;
- ALT normale.
- Este necesară urmărirea pacienţilor minimum 6 luni (20-40% pot avea valori fluctuante ale ALT şi ADN VHB).

5- Hepatită cronică vindecată:
- AgHBs negativ / AgHBe negativ;
- Anti HBs pozitiv / anti HBe pozitiv;
- ALT normale;
- ADN VHB nedetectabil.

6- Infecţia ocultă cu VHB:
- AgHBs negativ;
- 20% dintre pacienţi nu au nici un test serologic pozitiv de infecţie cu VHB;
- ALT normale;
- nivel scăzut al ADN VHB.

Implicarea imunităţii este situată la două nivele:
(a) imunitate locală hepatică
(b) component al răspunsului imun sistemic.

Semne clinice: debutul este nespecific. Există o mare variabilitate semiologică, în formele uşoare copiii fiind asimptomatici sau cu simptome nespeci fice, iar în perioada de stare, în HAI sau HCA este posibil un tablou acut „hepatitis-like" cu insuficienţă hepatică fulminantă sau icter, hepatomegalie, ascită şi astenie marcată. Există însă semne sugestive ale afectării cronice:

hepatomegalie dură asimetrică (stângă), hipotrofie ponderală etc. Semnele generale şi digestive sunt dominate de:

- sindrom astenovegetativ: tulburări de somn, fatigabilitate, iritabilitate, stări subfebrile neexplicate, randament şcolar scăzut;
- sindrom dispeptic şi de suferinţă hepatică propriu-zisă, manifestat prin inapetenţă, intoleranţă la alimente colecistochinetice, dureri abdominale recurente, hepatalgii de efort, balonări postprandiale, greaţă, vărsături;
- hepatomegalie cu consistenţă crescută, lobul stâng predominant, marginea anterioară ascuţită (90% ficat dur); consistenţa are importanţă mai mare decât dimensiunile;
- splenomegalie discretă (grad II), inconstantă în cele virale, 60% în HAI sau în formele cu agresivitate severă;
- icter sclerotegumentar rccidivant (Roy) declanşat de efort, cu teste inflamatorii pozitive;
- urini hipercrome în puseele icterice;
- epistaxis (insuficienţă hepatocelulară);
- spider nevi;
- în unele cazuri bolnavul se decompensează, se agravează sau apar semne de boală imună sub interferon alfa (atenţie la reconsiderarea diagnosticului etiologic!).



Figura 1. Semne clinice: icter scleral; erupţie cutanată (vasculită); eritroză palmară

- Semnele sistemice extrahepatice sugerează în general boală imună sau autoimună, dar pot fi asociate infecţiei cronice cu VHB şi în special cu VHC:

- semne de hipercorticism şi hiperestrogenie (facies cushingoid, vergeturi, acnee, eritroză facială, ginecomastie, amenoree secundară);
- semne cutanate diverse: vitiligo, eritem nodos, steluţe vasculare, eritroză palmară, erupţii cutanate lupice, dermatită papuloasă, lichen plan;
- semne articulare: artralgii, artrită la care se asociază mialgii, miozită;
- semne pleuropulmonare manifestate ca pleurezii, infiltrate pulmonare, wheezing;
- semne renale: proteinurie, hematurie cu suport histologic de glomerulite membranoase sau membranoproliferative în HAI, hepatitele B şi C;
- semne hematologice: aplazie medulară (infecţie VHB, VHC şi VHG), aneme hemolitică, trombocitopenie, tulburări ale hemostazei;
- semne endocrine (tiroidită, diabet zaharat, hipoparatiroidism);
- semne digestive (colite, colelitiaze, colangite) care pot avea răsunet asupra stării de nutriţie.

Tablou biologic şi paraclinic: evaluare iniţială

- Sindromul hepatocitolitic este reflectat de: creşteri ale ALT (TGP) semnificative peste 2N (dublul valorilor normale), AST (TGO) peste 2N (creşterile sunt mari în HAI şi HVB, iar valorile sunt fluctuante, chiar normale, în HVC caracterizată printr-un model polifazic al transaminazelor). Ornitin-carbamil transferaza (OCT) crescută este un test precoce, iar gama-glutamil transpeptidaza (GGT) se asociază sindroamelor colestatice. Citoliza este argumentată şi de creşterea valorilor fierului seric.
- Sindrom hepatopriv: scăderea albuminei, a fibrinogenului, complexului protrombinic şi pseudocolinesterazelor serice.
- Sindromul mezenchimal inflamator: valori foarte mari ale gamaglobulinelor în HAI şi la bolnavii cu deficit imun secundar prin HIV.
- Sindromul excretobiliar: hiperbilirubinemia cu predominanţă directă până la sindrom de colestază tipic cu valori mari ale bilirubinei directe, colesterolului, lipidelor, fosfatazelor alcaline, 5'-nucleotidazei, GGT.
- Modificările imunologice atestă perturbări în imunitatea umorală: IgG, IgM crescute, IgA scăzute, CIC (complexe imune circulante) la titru înalt, crioglobulinemie mixtă sau tip II în hepatita C, eozinofilie, scăderea fracţiunilor C3, C4 ale complementului.

- Autoanticorpii: antinucleari (ANA), anti-muşchi neted (SMA), anti-actină (tipul I HAI), anti-LKM 1 şi anti-GOR (tipul II HAI), anti-liver solubil anti-gen (SLA) (tipul III HAI), inticorpi ANCA, P şi C, anti-liver citosolic (LC) şi alţii. Manifestările autoimune şi chiar celulele lupice au fost descrise clasic în toate tipurile de hepatită cronică activă. Trebuie precizat titrul şi contextul markerilor virali, deoarece există forme atipice (sindroame overlap).

- Studiul populaţiilor limfocitare completează dovada perturbărilor imune (Th, Ts, Tc).

Markerii virali reprezintă argumente serioase de diagnostic şi apreciere a indicaţiei terapiei şi eficienţei sale.

- Infecţia cronică VHB este obiectivată de markeri de suprafaţă, AgHBs pozitiv, în toate modelele clinice ale bolii.
- Dovada trecerii prin boală: prezenţa Ac anti-HBc (imunizarea este documentată de Ac anti-HBs izolaţi).
- Markeri de replicare: AgHBc hepatocitar (imunohistochimie), AgHBe pozitiv în ser, ADN polimerază, ADN VHB (prin R-T, PCR sau Ligand Change Reaction - LCR).
- Markeri de seroconversie: Ac anti-HBe şi Ac anti HBs (indică evoluţie favorabilă, se vor cerceta sub terapie).

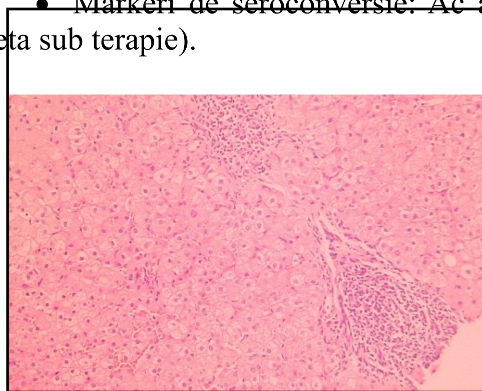


Figura 2. Hepatită de interfaţă; focar de necroză confluentă

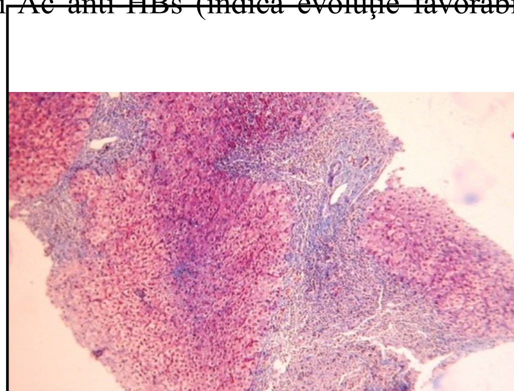
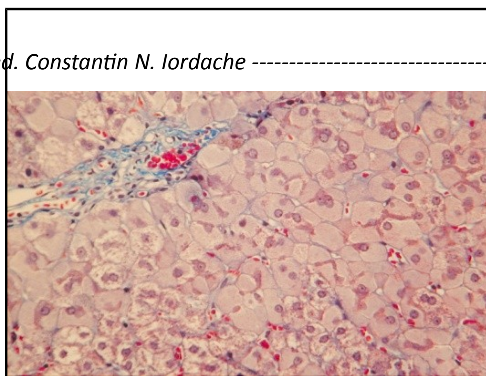
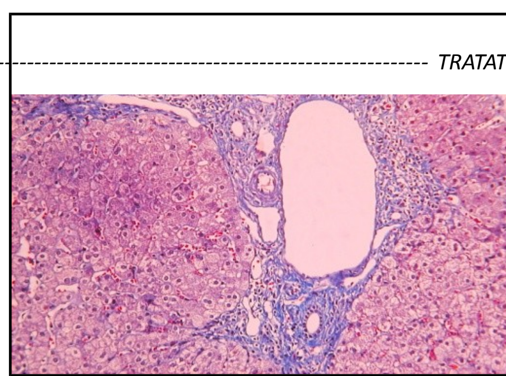


Figura 3. Hepatită de interfaţă continuă





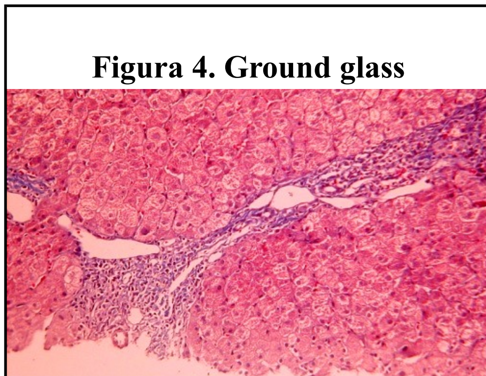


Figura 4. Ground glass



Figura 5. Extindere intralobulară

Figura 5. Punte de fibroză porto-centrală

Figura 6. Ciroză



Figura 7.
Steatoză, corpi Mallory

Există însă şi profiluri „paradoxale" cauzate de virusuri mutante (AgHBe negativ, AcHBe pozitiv, ADN VHB pozitiv).

- Infecţia cu VHD apare ca infecţie, concomitentă sau suprainfecţie la un purtător de VHB (în orice fază replicativă sau non replicativă). Markeri de certitudine: AgVHD în hepatocit, Ac anti-VHD (IgM-infecţie recentă, IgG-infecţie veche, IgA-infecţie cronică). Infecţia cu VHD se corelează de obicei cu agravarea bolii şi grăbeşte evoluţia spre ciroză.
- Infecţia cronică prin VHC se demonstrează prin teste screening ELISA gen. I, II şi III, apoi de confirmare prin teste RIBA 1, II şi III a Ac anti-VHC. RIBA II decelează Ac pentru antigenele C100-3, 5(NS), C33 C(NS), C22-3 (C) ale proteinelor VHC.

Esenţială pentru terapie este cuantificarea viremiei ARN VHC (PCR) şi genotiparea (detecţia genomului viral prin amplificarea genomică PCR). Se poate folosi serotiparea existând o oarecare concordanţă cu genotiparea (în absenţa PCR). Genotipul Ib răspunde mai puţin la interferon alfa, dă leziuni histologice mai grave şi din păcate este frecvent în ţara noastră.

Semnele hematologice sunt relevate de anemie hemolitică sau megaloblastică, semne de hipersplenism biologic sau aplazie medulară.

În scopul unui diagnostic pozitiv etiologic şi diferenţial sunt necesare determinări de: ceruloplasmină, cuprurie, alfa1-AT, tipurile HLA, test Coombs, factor reumatoid, anticorpi HIV.

Puncţia biopsie hepatică (PBH) percutanată este esenţială în diagnosticul pozitiv şi monitorizarea terapiei (se repetă la 1 an de tratament sau iterativ în studiile de apreciere a efectelor terapiei). Se vor interpreta individual modelul necroinflamator şi extinderea fibrozei (vezi clasificarea).

Evaluarea anatomică se face prin ultrasonografie, CT hepatică, scintigrafie cu ^{99}Tc, colangiopancreatografie retrogradă etc. Alfa-fetoproteina şi echografia pot depista transformarea malignă precoce (hepatocarcinom).

Diagnostic pozitiv: este sugerat de factori de risc anamnestic (transfuzii, tratamente injectabile, mamă AgHBs sau AcVHC pozitivă, hemopatii, dializă) sau episod acut hepatitic. Se suspectează în prezenţa semnelor clinice hepatice şi sistemice, cu citoliză, hipergamaglobulinemie şi markeri virali sau autoimuni şi este confirmat de modificările histologice obţinute prin PBH.

Diagnosticul diferenţial se impune cu citolizele extrahepatice, icterul de alte etiologii, hepatitele acute şi/sau prelungite, hiperlipemiile cu suferinţă hepatică, ciroza hepatică (distrucţia arhitecturii lobulare). Tumorile hepatice, alte malignităţi însoţite de hepato-megalie, colagenozele şi fibroza hepatică congenitală sunt entităţi care trebuie excluse prin contextul clinic, histologic, serologic şi contextul genetic.

Tratamentul în hepatita cronică B

Obiectivele tratamentului constau în:
- Dispariţia AgHBe sau seroconversie
- Clearance AgHBs
- Clearance AgHBs
- Scăderea HAI şi a fibrozei
- Clearance cccDNA
- ADN VHB nedetectabil în ser

Tratament:
- măsuri igieno-dietetice;
- medicamentoase;
- profilaxia bolii.

Tratamentul igieno-dietetic include măsuri complexe: repaus fizic, psihic, dietă echilibrată şi folosirea de alimente proaspete, dietetice şi bogate caloric, după testarea toleranţei individuale. Se vor evita conservele, alcoolul, condimentele şi automedicaţia. Sunt necesare dispensarizarea şi suportul psihologic.

Tratamentul medicamentos trebuie departajat pentru: formele fără markeri virali (HAI) şi formele cu markeri virali.

1. Formele fără markeri virali (HAI) pot beneficia de terapie imunosupresivă (monoterapie sau terapie combinată).

- Terapia combinată constă în asociere de prednison (2 mg/kg corp/zi) şi azatioprină (1-2 mg/kgcorp/zi). Se începe cu doza de atac timp de 4-6 săptămâni, urmată de tratament de întreţinere, când se menţine doza de azatioprină, iar prednisonul se scade progresiv în 2-3 luni, trecându-se la terapia alternă (doză compatibilă cu TGP/TGO normale). Tratamentul este lung, necesită supraveghere, iar întreruperea poate anula remisiunea şi determină recidive (Czaja).

- Monoterapia presupune administrarea de prednison, ciclosporină, tacrolimus (FK 506), mofetil, steroizi noi (Budesonid), andeorpi anti-celule T sau peptide blocante HLA. Tratamentul de excepţie în decompensări rebele sau IH (insuficienţa hepatică) severă este transplantul hepatic.

2. Tratamentul formelor cu markeri virali: prednisonul şi imunosupresivele sunt contraindicate (po-tenţează replicarea virală), cu excepţia corticoterapiei iniţiale „primer" înaintea interferonului la copiii cu transaminaze nomale (riscul decompen-sării) sau în cure scurte în manifestările sistemice imune.

Tratamentul antiviral se poate administra în monoterapie sau terapie combinată.
Condiţii de tratament:
- Semne clinice prezente, dar fără decompensări.
- Citoliză cu valori (ale enzimelor hepatice) cel puţin duble faţă de normal
- PBH grad >2, stadiu <4.
- AgHBe pozitiv.
- ADN VHB pozitiv.
- HIV negativ.
- Mama AgHBs negativă.

HEPATITA B AgHBe pozitivă la care seroconversia nu apare după 6 luni:

INTERFERON α (2a, 2b)

DOZA – copil: 3 – 6 MU/m2 suprafaţă corporală
SCHEMA: 3 x săptamână, subcutanat, 24 săptămâni
SUPRAVEGHERE:
Hematologică – lunară
Virusologică
Comorbidităţi imune, funcţia tiroidiană, psihic, etc

LAMIVUDINA

DOZA 4 mg/kg/zi, oral
100 mg/zi
SCHEMA : 48 săptămâni, până la 5 ani, urmărindu-se:
- Scăderea ALT la 6 luni de tratament
- Continuare timp de 6 luni după apariţia seroconversiei
- scăderea viremiei în săptămâna 12

Pentru HC VHB asociată cu **VHD:**
- Interferon alfa 9 MU x 3/săptămână, timp de 24-48 săptămâni.

Pentru HC **VHC:**
- Interferon alfa 3 MU x 3/săptămână, 48 săptămâni sau terapie de inducţie cu INTα (intron alfa) 10 MU zilnic 12 zile, apoi terapie de întreţinere în doză de 5 MU x 3 / săptămână, timp de 48 săptămâni.

Se preferă terapia combinată interferon alfa plus **ribavirină** 10 mg/kgcorp/zi în 2 prize orale pe toată durata interferonului. Răspunsul combinaţiei este mai bun şi durabil (chiar pentru genotipul Ib), care răspunde mai slab la interferon. Genotipul lb (Simmonds) domină epidemiologic în ţara noastră.

MEDICAŢIA ANTIVIRALĂ PENTRU INFECŢIA CU VHB

AVIZATE
- LAMIVUDINA
- INT α (2a şi 2b)
- ADEFOVIR
- ENTECAVIR

NOI AGENŢI – STUDII CLINICE
- PEGYLATED INTERFERON
- LB 80380; LB 80317 (Prodrog)
- PRADEFOVIR 5 mg/zi – 28 zile
- VALTORCITABINA

TERAPII VIITOARE

- TENOFOVIR
- CLEVUDINA
- TELBIVUDINE L15
- EMTRICITABINA

TERAPII COMBINATE

- PEG + LAM
- IMUNOTERAPIE (Vaccin terapeutic)

IDENTIFICAREA REZISTENŢEI PRIMARE

- Nou concept: "evaluare pe parcurs" = identificarea eşecului tratamentului cu analogi nucleoz(t)idici la 12 săptămâni de tratament şi a raspunsurilor suboptimale la 24 de săptămâni de tratament
- 12 săptămâni: REZISTENŢA PRIMARĂ – lipsa scăderii cu cel puţin 1 log10 copii AND VHB/mL

COMPLIANŢA SCĂZUTĂ LA TRATAMENT

- Scăderea viremiei este predictor de eficacitate la 24 săptămâni
- Momentul 12 săptămâni este important în determinarea activităţii antivirale a regimului de tratament

ATITUDINI PRACTICE

1. Precizarea statutului serologic AgHBe / Ac Anti HBe
2. Viremia
3. Histologia ◊ GRADING– STAGING
4. Monitorizare sau tratament
5. Toate situaţiile:
- Vaccinare pentru hepatita A
- Protejarea partenerilor sexuali (unde este cazul)
- Interzis alcool, tutun, droguri
6. Tratament ◊ efecte secundare
7. Precizarea răspunsului:
- Clinic
- Biochimic
- Virusologic (ET = end of treatment, RVS = răspuns virusologic susţinut)

Toţi nou-născuţii cu stare generala stabilă, cântărind ≥ 2000 g la naştere şi proveniţi din mame AgHBs negative trebuie să primească prima doză de vaccin în prima zi de viaţă, excepţiile sunt rare. Dacă prima doză nu s-a administrat, acest lucru trebuie consemnat clar de către medic, alături de copia buletinului de laborator AgHBs negativ pentru mamă în timpul sarcinii.

PROFILAXIA

*Vaccin (*HBsAg recombinant DNA technology): 90%-95% eficacitate (titru anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) şi protecţie pe termen lung

Profilaxie post-expunere: Imunoglobulina (HBIG) conferă Ac anti-HBs dobândiţi pasiv la nou-născuţii din mame AgHBs pozitive astfel încât HBIG & vaccin – eficacitate 95%.

INTERFERON α-2b + VACCIN în hepatita B la copil duce la seroconversie AgHBe + clearance viral AND-HBV în 52% din cazurile cu terapie combinată, faţă de 32% în cazul pacienţilor cu monoterapie.(4)

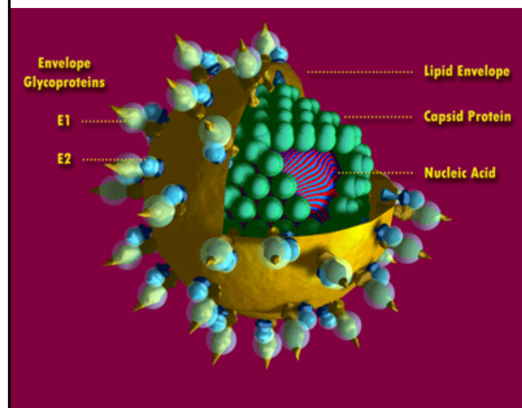
Profilaxie pre şi postnatală:

- Prevenirea perinatală a transmisiei VHB (screening gravide)
- Vaccinarea universală a nou-născuţilor +IGHB
- Vaccinarea ulterioară a tuturor copiilor şi adolescenţilor sub 19 ani

- Vaccinarea adulţilor din populaţiile cu mare risc

VIRUSUL HEPATITIC C

VHC are 1,8% prevalenţă în SUA , existând 150 000-200 000 copii infectaţi VHC ; se pare că 10 000-60 000 nou-născuţi vor fi infectati la nivel mondial în fiecare an deoarece **nu există vaccin eficient.** (5,6,7,8)



Clearance-ul spontan poate apare în 20-50% din infecţiile acute iar imunitatea împotriva VHC persistent poate fi dobândită. (9). La copii, seroprevalenţa variază cu vârsta:

- 0,2% - <12 ani
- 0,4% - 12-19 ani

La populaţiile cu risc (transfuzii multiple pentru anemie cronică, malignităţi, hemofilie, circulaţie extracorporeală sau nutriţie parenterală) prevalenţa variază între 10-85%.(10)

MODALITĂŢI DE INFECTARE – EUROPA (11)

Tipul expunerii	**Nr. (%) copii**
Transfuzii de sânge sau produse	88 (39)
Proceduri chirurgicale fără transfuzie	10 (4.5)
Mama infectată VHC	102 (45.5)
Ruda infectată VHC	3 (1.3)
Altele	8 (3.6)
Necunoscute	13 (6)

N = 224 copii

INFECŢIA VHC LA COPIII CU RISC

− Supravieţuitorii malignităţilor: copii infectaţi prin transfuzii → infecţie cronică VHC în 81,1% cazuri (genotip 1) → progresia bolii hepatice este comparabilă cu a adultului

− Leucemia sau anemia aplastică (12, 13)

Copiii supravieţuitori ai malignităţilor şi anemiei aplastice, infectaţi cu VHC, au risc scăzut de progresie a bolii hepatice. Interferonul α-2a în tratamentul hepatitei C la copii cu β-talasemie a indus RVS şi răspuns biochimic la 45% cazuri, iar 50% au avut şi imbunatăţire histologică.(14,15, 16)

NU CRESC riscul transmiterii verticale:

- alăptarea
- naşterea naturală (17)

Factori de risc pentru transmiterea verticală a VHC

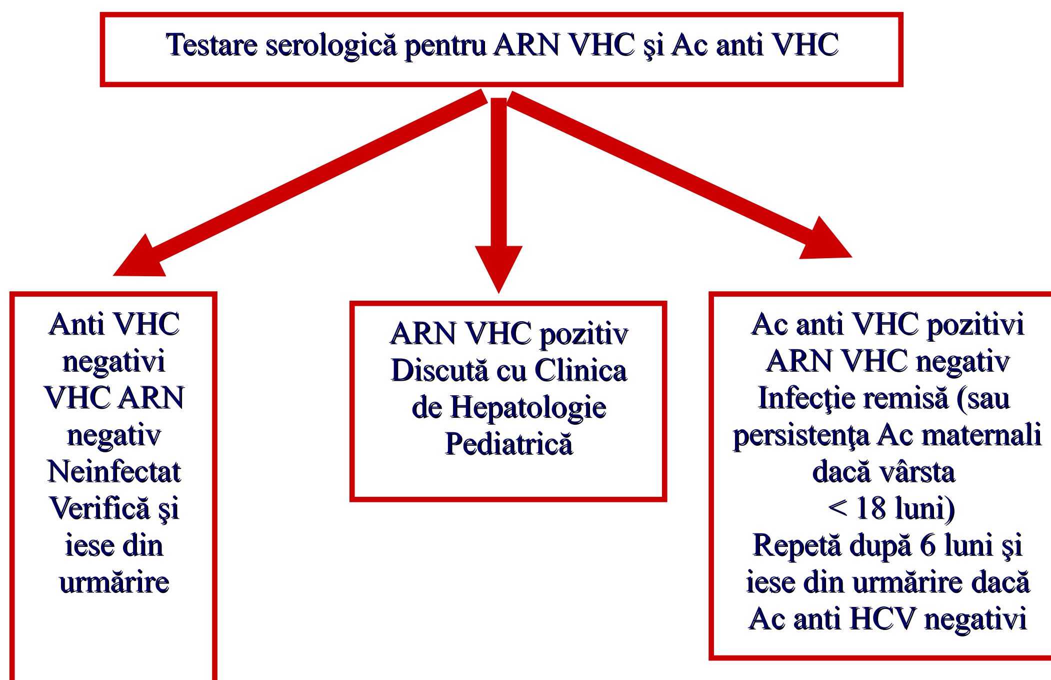
- Folosirea dispozitivelor intrauterine de monitorizare fetală
- Viremii crescute
- Ruptura prelungită a membranelor (>6 h)
- Coinfecţia HIV

Studii recente arată că tratamentul antiviral precoce a fost asociat cu o mai bună rată de răspuns, indiferent de tipul de tratament ales.

Perspective: VACCIN TERAPEUTIC VHC

- Vaccinuri pe bază de polipeptide recombinante şi ADN-plasmide au fost testate pe animale, cu stimularea celulelor T CD4+ and CD8+_
- La oameni, vaccinarea cu glicoproteina de anvelopă gpE1 a demonstrat stimularea imunităţii umorale şi celulare, în studii de faza 1

ALGORITM DIAGNOSTIC – COPII > 12 LUNI



Evoluţie. Prognostic. Complicaţii. Evoluţia naturală este marcată de pusee de activitate şi perioade de remisiune. Fără tratament, ciroza se dezvoltă în 10-20 ani, în funcţie de etiologie. Chiar în condiţii de ameliorare clinicobiologică şi histologică, persistenţa markerilor virali B, D şi C prin integrarea virusului în genomul hepatocitar poate determina transformarea malignă (hepatocarcinom).

Sub tratament evoluţia este variabilă şi depinde de unii factori predictivi imuni, virusologici, precocitatea diagnosticului şi a instituirii terapiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Pediatrie-boli respiratorii, boli cu mecanism imun, hepatologie – Hepatita cronică la copil, Evelina Moraru, editura Vasiliana'98, 2008: 101
2. Pan CQ, Zhang JX – Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection, Int. J. Med. Sci. 2005 2(1) :36-40
3. Evelina Moraru – Hepatita cronică la copil, editura Polirom, 1999
4. Helvaci M, Kizilgunesler A, Kasirga E, Ozbal E, Kuzu M, Sozen G. Efficacy of hepatitis B vaccination and interferon-a-2b combination therapy versus interferon-a- 2b monotherapy în children with chronic hepatitis B, J Gastroenterol Hepatol 2004 Jul; 19(7):785-91.
5. El-Kamary SS. J Pediatr. 143:54-9, 2003.
6. Jonas MM. J Pediatr. 131:314-6, 1997.
7. Yeung LT. Hepatology. 34:223-9, 2001.
8. Aletr MJ. N Engl J Med. 341; 556-62. 1999
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. Hepatology 2002;36(suppl 1):S3-20
10. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J - Prevalence and Clinical Outcome of Hepatitis C Infection în Children Who Underwent Cardiac Surgery before the Implementation of Blood-Donor Screening, N Engl J Med 1999;341:866-870
11. Paloma Jara, Massimo Resti, Loreto Hierro, Raffaella Giacchino, Cristiana Barbera, Lucia Zancan, Carlo Crivellaro, Etienne Sokal, Chiara Azzari, Maria Guido, Flavia Bortolotti - Chronic Hepatitis C Virus Infection în Childhood: Clinical Patterns and Evolution în 224 White Children, Clinical Infectious Diseases 2003;36:275-280
12. Sharon Castellino, Shelly Lensing et al. - The Epidemiology Of Chronic Hepatitis C Infection în Survivors Of Childhood Cancer, Blood First Edition Paper, prepublished online December 18, 2003;
13. Ian M. Paul, Jeffrey Sanders, et al. - Chronic Hepatitis C Virus Infections în Leukemia Survivors: Prevalence, Viral Load, and Severity of Liver Disease, Blood, Vol. 93 No. 11 (June 1), 1999: pp. 3672-3677
14. Donald K. Strickland, Caroline A. Riely, Christian C. Patrick, Dana Jones-Wallace, James M. Boyett, Bradford Waters, Jaquelyn Fitch Fleckenstein, Patrick J. Dean, Rene Davila, Tony E. Caver, and Melissa M. Hudson Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer , Blood. 2000;95:3065-3070
15. Vassiliki Syriopoulou, George L. Daikos, Stavroula L. Kostaridou, Nina Manolaki, Lydia Nakopoulou, Antonis Kattamis, Christos Kattamis - Sustained response to interferon α-2a în thalassemic patients with chronic hepatitis C. A prospective 8-year follow-up study, Haematologica 2005;90:129-131
16. Hezode C, Safrani ES, Pawlotsky JM et al. - Cannabis Use As An Independent Predictor Of Severe Steatosis During Chronic Hepatitis C, EASL Meeting 2007
17. Mast EE. J Infect Dis. 192:1880-1889, 2005

VIII.21. CIROZA HEPATICĂ LA COPIL

LAURA BOZOMITU

I. Definiţie, tablou clinic, clasificare

Ciroza hepatică este un proces difuz, cu fibroză şi noduli de regenerare care înlocuiesc arhitectura hepatică normală (Anthony, 1977). Este un proces ireversibil, micro-, macro sau micro-macronodular (mai frecvent).

Anthony (1977) clasifică ciroza în trei entităţi:

- ciroză cu asocieri etiologice stabilite (hepatite, boli metabolice, boli biliare, obstrucţie venoasă);
- ciroză cu etiologie discutabilă (autoimunitate, micotoxine, schistosomiaza, malnutriţia);
- ciroză de etiologie neprecizată (criptogenică).

Hipertensiunea portală determină conturarea altor sindroame asociate perturbărilor fiziopatologice [1], [23]:

1. **Sindromul de retenţie hidro-salină** caracterizat prin: ascită, edeme ± hidrotorax unilateral (drept) sau bilateral, având ca factori patogenici esenţiali creşterea presiunii venoase portale şi scăderea presiunii coloid-osmotice prin hipoalbuminemie.

Cauzele retenţiei hidro-saline sunt:

- deficitul de volum circulant (creşte activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi ADH);
- excesul de volum circulant (substanţe antinatriuretice nedetoxificate de ficat);
- dezechilibrul circulaţiei limfatice;
- vasodilataţia arterială periferică.

Ascita se poate complica major cu infecţie spontană pe cale hematogenă (Curry, 1974; Snyder, 1977) cu germeni enterici, precipitată de scăderea proteinelor şi a activităţii de opsonizare (Runyon, 1988) cu: febră, durere abdominală, leucocitoză (semne de alarmă). Peritonita bacteriană este determinată de Streptococcus pneumoniae şi mai rar de Klebsiella şi de Haemophilus influenzae; pH-ul ascitic mai mic de 7,32 sugerează infecţia. Peritonita bacteriană spontană reprezintă un criteriu de severitate a evoluţiei.

2. **Icterul** - apare prin trei mecanisme:

- hepato-celular (deficit de captare, conjugare şi eliminare a bilirubinei din hepatocit)
- colestatic (intrahepatic)
- hemolitic (posibil, prin scăderea duratei vieţii hematiilor, prin scăderea Fe şi a acidului folic datorită necrozei hepatocitare, prin anticorpi antihematii şi splenomegalie).

3. **Anemia** - manifestată prin paloare, distrofie, tahicardie, suflu sistolic; apare prin hiperhemoliză sau hemoragii digestive oculte/evidente sau prin scăderea sintezei medulare şi prin hipersplenism.

4. **Sindromul hemoragipar –** se manifestă prin purpură, peteşii, echimoze la locul de injecţie; este cauzat de un deficit de sinteză a factorilor din complexul protrombinic, trombocitopenie sau prin scăderea acidului folic şi hipersplenism.

5. **Sindromul de malabsorbţie** - mai ales de tip primar, prin scăderea absorbţiei în vasele sistemului port sau secundar maldigestiei lipidelor prin absenţa sărurilor biliare în intestin (obstrucţie biliară) sau scăderea lor sub concentraţia micelară critică, cu malabsorbţia vitaminelor liposolubile (A, D, E. K).

6. **Probleme nutriţionale** - apar ca urmare a malabsorbţiei, anorexiei, ascitei, intoleranţei la Na^+, apă, proteine. Copiii cu ciroză biliară avansată prin atrezie biliară sunt malnutriţi, nervoşi, dorm puţin, sunt anorexici şi prezintă osteopatie.

7. **Sindromul endocrin** - se caracterizează prin insuficienţă hipofizară secundară deficitului nutriţional şi prin scăderea capacităţii hepatocitelor de a metaboliza estrogenii. Caracteristică este hiperestrogenemia şi hipercortizolemia.

8. **Modificări circulatorii şi pulmonare** - puls rapid, hipoxemie tradusă prin cianoză, degete hipocratice (clubbing fingers), hipotensiune (prin scăderea rezistenţei vasculare periferice) care se traduce prin eritem facial, palmo-plantar şi steluţe vasculare.

9. **Sindromul hepato-pulmonar** defineşte hipoxemia în absenţa unor boli pulmonare sau cardiace; este secundar dezvoltării de fistule arterio-vnoase microscopice la bazele pulmonare sub acţiunea substanţelor vasodilatatoare în exces în ciroză. Se creează astfel dezechilibre între ventilaţie şi perfuzie (cu creşterea acesteia), ducând la hipoxie şi astfel la vasoconstricţie pulmonară, care apare în mod normal, dar în ciroză, vasul nu răspunde datorită excesului de substanţe vasodilatatoare (ET-1, NO, PG, VIP). Clinic se remarcă cianoza, degete hipocratice şi obiectiv scăderea presiunii oxigenului în ortostatism (orthodeoxie) [5].

10. **Sindromul hepato-renal (SHR*)* -** este o insuficienţă renală acută funcţională, fără anomalie anatomică sau cauză precipitantă identificabilă, alta decât o hepatopatie cronică în stadiu final. Apare în cursul a 44%-84% din ciroze. Se caracterizează prin vasoconstricţie intensă a vaselor corticalei renale, cu scăderea filtrării glomerulare secundar scăderii volumului sanguin eficace (prin hipertensiune portală, shunturi, vasodilataţie).

11. **Gastropatia cronică şi ulcerul gastro-duodenal**. Varicele esofagiene şi gastrice duc la scăderea rezistenţei mucoasei gastrice. Ulcerul apare prin creşterea nivelelor de gastrină secundar insuficienţei hepatice (ficatul nu o mai inactivează), putându-se grefa şi infecţia cu Helicobacter pylori. În patologia adultului sunt mai frecvente, dar au fost descrise şi la copil.

Semne clinice

Cele mai frecvente acuze subiective ale bolnavilor sunt: scăderea capacităţii de efort (fizic şi intelectual), scăderea apetitului, greţurile, durerile abdominale (hepatalgii) la efort sau postprandial. Este interesant mecanismul anorexiei la cirotici, care este indusă prin intervenţia leptinei (peptid hipotalamic). Leptina normalizează hiperglicemia şi hiperinsulinemia în doze care nu duc la scăderea în greutate în mod normal, atunci când transducţia semnalului la nivel celular este normală. Rolul ei fiziologic constă în controlul hipersecreţiei de insulină postprandială. Receptorii sunt prezenţi în insulele Langerhans, celulele producătoare de insulină şi cele care produc glucagon; leptina exercită şi un efect reglator asupra secreţiei de somatostatin, în sensul scăderii acesteia. Nivelul acesteia este controlat de ingestia de alimente; leptina controlează sinteza neuropeptidelor hipotalamice, inhibând căile orexigene şi stimulând căile anorexigene, la bolnavii cu ciroză constatându-se prezenţa ei în cantităţi mari.

Semnele obiective în ciroză sunt variate, sistemice:

- Deficit staturo-ponderal, cu dispariţia ţesutului celular subcutanat pe torace, abdomen, membre.
- Paloare, modificări ale fanerelor; eritem palmo-plantar şi eritroză facială; steluţe vasculare (mai rare la copil); dilataţii venoase toraco-abdominale; icterul, discret/moderat/absent este tipic cirozei postnecrotice şi intens în ciroza biliară.
- Sindrom hemoragipar - peteşii, echimoze la locul injecţiilor, epistaxis.
- Dispnee, polipnee, cianoză, degete hipocratice (hipoxemie cronică).

Ta

- hicardie, suflu sistolic, puls plin, rapid.
- Abdomen mărit, cu circulaţie colaterală în flancuri sau periombilicală +/ascită (cu hernie ombilicală şi/sau tulburări cardio-respiratorii).

- Hepatomegalie dură, cu marginea anterioară ascuţită (în stadiile precoce) sau ficatul este mic, contractat, nepalpabil sub rebordul costal (sau există o hepatomegalie dar nepalpabilă sub rebordul costal, de aici rezultând necesitatea percuţiei) în stadiile tardive.



a) b) c) d) e)

Fig. 1. Semne clinice în ciroză (97, 98)
a– eritroză palmară
b– xantoame cutanate
c- steluțe vasculare
d, e – hipocratism digital

- Hemoroizii la tuşeul rectal.
- Retard pubertar (amenoree primară/secundară, ginecomastie).
- Steatoree, prurit cu leziuni de grataj-în ciroza biliară.
- Xantelasme, xantoame.
- Semne ale complicaţiilor - encefalopatie hepatică, hemoragie digestivă superioară, peritonită bacteriană spontană; este importantă diferenţierea encelopatiei hepatice de cea din insuficienţa hepatică

fulminantă (pacient sănătos anterior) sau de encefalopatia hepatică pseudo-portală (sedative, hipoglicemie, alcaloză), dar NH_3 este aici normal [2], [3].

Etapele diagnosticului pozitiv în ciroză sunt:

1. Diagnostic de boală - afirmarea hipertensiunii portale şi dovedirea fibrozei şi a nodulilor.
2. Diagnostic etiologic.
3. Diagnostic funcţional-compensată sau decompensată (vascular, cu ascită, edeme, varice; parenchimatos, cu icter, hemoragii sau encefalopatie hepatică).
4. Dianostic evolutiv: activă sau inactivă.
5. Diagnostic de gravitate (scorul Child-Pugh).
6. Diagnostic al complicaţiilor precoce şi tardive – hemoragia digestivă superioară, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepato-renal, carcinomul.

I. Tabloul biologic şi paraclinic (diagnostic pozitiv)

Pentru a evalua complex hipertensiunea portală se investighează funcţia hepatică, statusul nutriţional, hipersplenismul şi complicaţiile bolii. Testele de evaluare pot fi împărţite în mai multe categorii:

1. Teste biochimice:

- De leziune hepatică: **TGP**, **TGO** (specifice, atestând necroza hepatocitară), **LDH.**

- De colestază: **γGT** (cea mai specifică la copil, în obstrucţiile biliare creşte de 4 ori normalul la 75% cazuri, iar la nou-născut valorile fiziologice sunt foarte mari, de 8 ori valorile adultului); **FA** (nu foarte specifică, are valori crescute în colestaza hepatică şi extrahepatică); **5'-nucleotidaza** (specifică la copil); **bilirubina** (bilirubina directă mai mare de 2 mg% semnifică boală hepato-biliară); **urobilinogen urinar** (scade în obstrucţia biliară); **acizii biliari** (serici şi urinari) se dozează la copil numai pentru diagnosticul erorilor rare de sinteză a acizilor biliari.

2. Teste ale funcţiei de sinteză hepatică:

- Albuminele; TQ-prelungit în boli hepatice, cu mai mult de 2 secunde, faţă de martor, la mai mult de 3 sec. Există risc hemoragic.

- Amoniemia (NH_3) crescută atestă debutul encefalopatiei hepatice, dar nu obligator.

- Aminoacizii plasmatici - pentru depistarea tirozinemiei, a anomaliilor în ciclul de sinteză a ureei, etc.

3. Alte teste:

- α_1 antitripsina; markerii virali (VHB, VHC, VHD, CMV, etc); autoanticorpi; ceruloplasmina; cupremia, cupruria, corpi reducători urinari.

4. Histologice - prin efectuarea puncţiei biopsie hepatice

Puncţia biopsie hepatică este necesară în evaluarea bolii hepatice. Tehnicile percutane oferă o mai mare siguranţă în obţinerea informaţiei diagnostice cruciale faţă de chirurgia abdominală deschisă. Biopsia hepatică rămâne o investigaţie necesară pentru evaluarea completă. Ţesutul hepatic poate fi folosit pentru diagnosticarea unei boli hepatice intrinseci, pentru a evalua progresia bolii sau răspunsul la terapie sau pentru a diagnostica sau evalua modificarea unei boli metabolice, toxice, infecţioase; se practică examinarea în microscopie obişnuită sau electronică, folosind coloraţii speciale pentru depozite anormale sau metaboliţi sechestraţi, de asemenea se face analiza activităţilor enzimatice specifice sau se fac culturi pentru bacterii, virusuri, fungi. Aspectele variază de la fibroză şi necroză, tipice cirozei, la necroza centrolobulară şi fibroza portolobulară din hipertensiunea portală posthepatică, precum şi disgenezia biliară din fibroza hepatică congenitală.

Indicaţiile puncţiei biopsie hepatică sunt:

- Evaluarea colestazei, a hepatitelor şi hepatosplenomegaliilor.

- Diagnosticarea şi evaluarea progresivă a atreziei biliare, hepatitelor virale, fibrozei/cirozei de orice cauză, deficitului de $\alpha_1$antitripsină, colangitelor.

- Evaluarea bolilor metabolice: glicogenoze, galactozemia, intoleranţa ereditară la fructoză, tirozinemia, boala Wilson.

Evaluarea bolilor sistemice: histiocitoză, amiloidoză, sarcoidoză.

...gerea grefei, infecţia, insuficienţa vasculară.

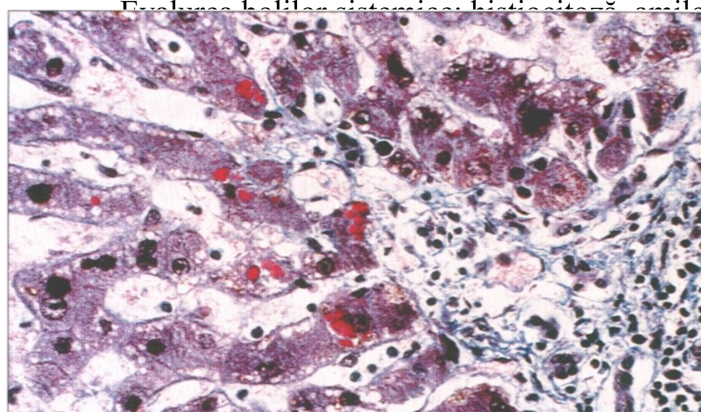


Fig. 4. Biopsie – Boală Wilson (190)

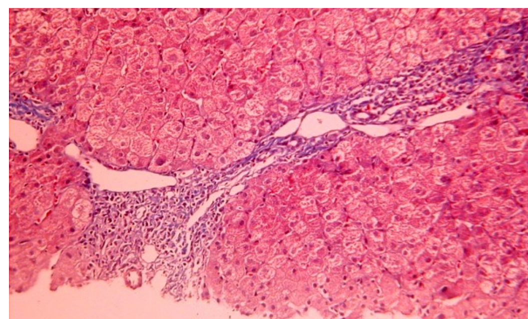


Fig. 5. Biopsie – Steatoză – corpi Mallory (Medline)

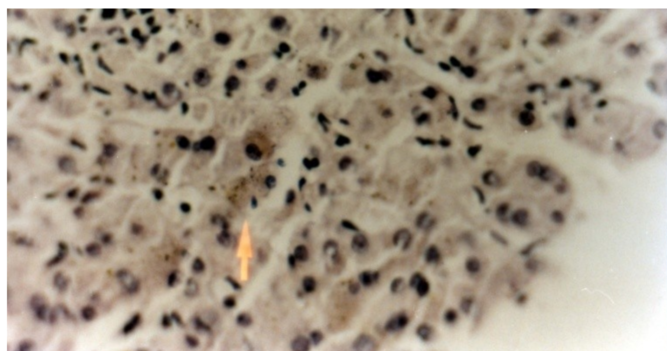


Fig. 2. Biopsie - Deficit α1-AT (190)

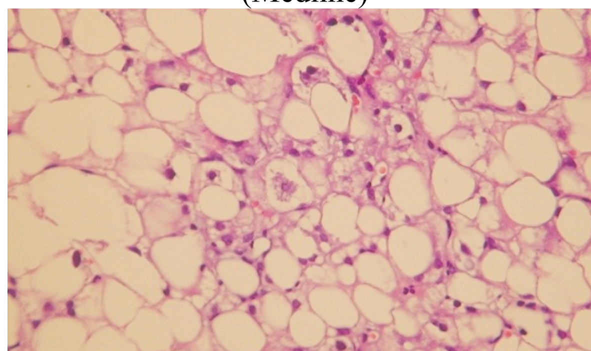


Fig. 3. Biopsie – Punte de fibroză porto-centrală (Medline)

Contraindicaţiile puncţiei biopsie hepatică:

- Relative: coagulopatie moderată, pleurezie dreaptă, ascită.
- Absolute: coagulopatie severă, malignitate hepatică, leziuni vasculare, lipsa experienţei.

Complicaţiile puncţiei biopsie hepatică:

- Ale sedării - alergie, greţuri, febră.
- Minore: dureri musculare, dispnee, hematom, pneumotorax.
- Majore: hemoragie hepatică, abces hepatic, hemotorax, hemobilie, deces.

5. Teste imagistice:

- Echografia abdominală; CAT; RMN.
- ^{99m}Tc-DISIDA (acid di-isopropil iminoacetic), scintigrafie sau scintigrafie cu Tc şi sulf coloidal.
- PTC (colangiogramă percutană transhepatică).
- ERCP (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă).

6. Evaluarea statusului nutriţional:

- Antropometrie convenţională şi modernă - talie, greutate (malnutriţie protein-calorică cronică); pliu tricipital (malnutriţie protein-calorică acută); circumferinţa medie a braţului, Talie/Greutate; Talie/Vârstă.

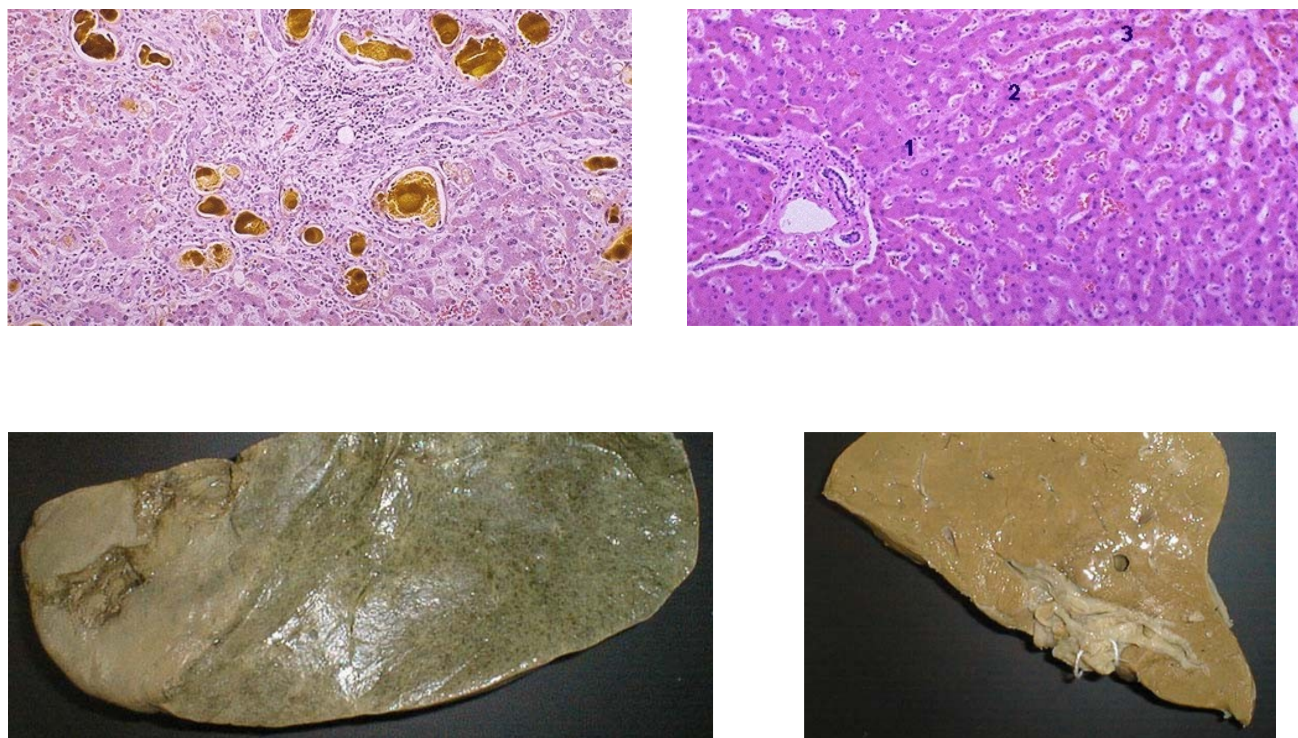


Fig. 6. Ficat colestatic (stânga) şi **ficat normal** (dreapta) (190; Medline)

- Compoziţia corpului - standard de aur - impedancemetria pentru evaluarea grăsimii anhidre; TOBEC (conductibilitate electrică totală); DEXA-scan (absorbţiometrie duală cu raze X)

- Criterii metabolice: monitorizarea nivelului vitaminei A; Ca urinar/creatinină urinară mai mic de 0,25; TQ; Ca ionic; FA; retinol-BP, etc. [6], [23]

Practic, în stabilirea **diagnosticului de ciroză** se urmăresc:

1. Testele biochimice, deja enumerate, inclusiv analiza lichidului de ascită.
2. Testele imagistice: echografia, care furnizează date despre dimensiunile ficatului, splinei, venei porte şi venei splenice (diagnosticul de hipertensiune portală se pune pe baza creşterii diametrului venei porte şi a scăderii debitului sanguin hepatic); echo Doppler calculează debitul sanguin hepatic, iar venografia hepatică, CAT şi RMN oferă date suplimentare
3. Endoscopia - descoperă în 90% cazuri varicele esofagiene.
4. Puncţia biopsie hepatică - transparietală, transjugulară, laparoscopică (preferată).
5. Explorări virusologice, imunologice, metabolice.

Testul respirator cu aminopirină este un bun predictor al supravieţuirii pe termen lung (Villeneuve 1986), deoarece acest test reflectă volumul celular hepatic intact (Reichen 1987).

Diagnostic diferenţial în ciroze

Se poate face pentru principalele simptome, în mod special pentru cauzele HTP şi diverese forme etiologice:

- HTP prehepatică şi suprahepatică se elimină prin afectarea funcţionalităţii hepatice şi datele imagistice. Cea mai frecventă cauză de HTP înainte de 6 ani este determinată de patologia venei porte.
- Fibroza hepatică congenitală este sugerată de examenul histologic, HTP şi funcţionalitatea hepatică multă vreme normală, anamneză.

- Polichistoza hepatorenală trebuie suspectată în cazul debutului atipic, apariţia colangitelor în puseee, afectare renală, echografii; CT abdominală confirmă formaţiunile chistice hepatice şi renale, anamneză pozitivă.
- Dilataţia chistică a căilor biliare (boala Caroli) debutează la adolescent cu HTP, iar echografic se descriu dilataţii ale căilor biliare intrahepatice.
- Tumorile hepatice sunt excluse clinic şi biologic prin existenţa contextului inflamator, imagistică şi α-fetoproteina serică.

3. Scoruri de severitate-supravieţuire

Sheila Sherlock (1981) a arătat că prognosticul cirozei este agravat de: icter, encefalopatia hepatică, ascită, hemoragia digestivă superioară, hipoalbuminemie, hiponatremia severă (nelegată de diuretic), hipoprotrombinemie şi hipotensiune. Acestea întrunesc criteriile Child-Turcotte şi modificate de Pugh (1973) [2], [3].

Tabel 1. Clasificarea cirozei după criterii prognostice

CLASA CIROZEI			
	A	B	C
Criterii originale Child-Turcotte			
• Bilirubina serică (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
• Albumine (g/dl)	> 3,5	3 - 3,5	< 3
• Ascită	-	controlată	necontrolată
• Tulburări neurologice	-	minime	comă
• Stare de nutriţie	excelentă	bună	caşexie
Criterii modificate de Pugh			
• Grad encefalopatie	-	1,2	3 - 4
• Ascita	-	uşoară	moderată
• Bilirubina serică	1 - 2	2 - 3	> 3
• Albumine	3, 5	2,8 - 3,5	< 2,8
• TQ (prelungire, sec.)	1 - 4	4 - 6	> 6

Christensen (1984) a combinat cele 5 criterii Child-Turcotte într-un scor şi a arătat că media de supravieţuire a scăzut de la 6,4 ani (scor 5) la 2 luni (scor mai mare decât 2). Criteriile Child-Turcotte-Pugh sunt aplicabile şi la copil.

4. Complicaţiile cirozei

4.1. Hemoragia digestivă

Hemoragia digestivă este cea mai severă şi potenţial letală complicaţie a hipertensiunii portale, de tip: superioară (prin ruptura varicelor esofagiene/varicelor gastrice), inferioară (ruptura venelor hemoroidale), ocultă (reacţia Gregersen pozitivă).

Hemoragia digestivă prin varice esofagiene rupte reprezintă 70% din hemoragiile digestive cirotice, dar şi din cavernomul portal şi atrezia căilor biliare extrahepatice. Se asociază cu o rată a mortalităţii de 30-50% la primul episod în absenţa tratamentului specific; ruptura varicelor esofagiene este a doua cauză de mortalitate în ciroză, fiind responsabilă de 25% din decesele în 5 ani de evoluţie. Sursa hemoragiei digestive o constituie nu numai varicele esofagiene, ci şi varicele gastrice, duodenale (VD), colonice (VC) (respectiv gastropatia şi colopatia portală) [24], [25], [28].

În hemoragia digestivă se asociază două categorii de simptome:

- ale hemoragiei digestive propriu-zise: hematemeza, melena sau rectoragia;

- care reprezintă consecinţele hemoragiei digestive: hipotensiunea arterială, lipotimie, tahicardie, paloare, sete, oligurie (tensiunea arterială scade cu 10 mmHg, iar frecvenţa cardiacă creşte

cu 20 bătăi/minut când se pierde cam 20% din volumul sanguin), iar splenomegalia se reduce proporţional cu amploarea hemoragiei.



Fig. 7. Varice submucoase esofagiene (201)

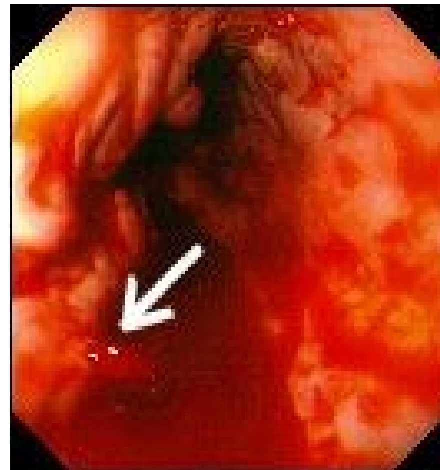


Fig. 8. Varice esofagiene rupte (hemoragie activă) (Medline)

Factorii de risc ai primei hemoragii prin varice esofagiene rupte sunt multipli şi variabili în timp şi în funcţie de stadiul cirozei [26].

Tabel 2. Factori predictivi ai primei hemoragii digestive prin varice esofagiene rupte (194)

Factori endoscopici	Talia VE Semne roşii Varice gastrice VE apărute recent
Funcţia hepato-celulară	Scor Child-Pugh mare Ascita
Factori hemodinamici	ΔP hepatic mai mare decât 12 mmHg PVE mai mare decât 15 mmHg (Doppler)
Alţi factori	AINS

Principalii factori depind de funcţia hepatică, riscul de deces la un an în funcţie de clasa Child fiind de 25% (clasa A) şi 50% (clasa B/C) şi de severitatea hemoragiei. O valoare a gradientului presional hepatic mai mare de 20 mmHg măsurată precoce după hemoragia digestivă iniţială (la mai puţin de 15 zile) are o bună valoare predictivă pentru recidivă. (200,204).

4.2. Encefalopatia hepatică/encefalopatia porto-sistemică

Encefalopatia porto-sistemică este o tulburare funcţională a creierului, cu alterarea stării de conştienţă şi scăderea performanţelor mintale, potenţial reversibilă; simptomele neuro-psihiatrice au grade diferite de severitate. În maladiile cronice hepatice encefalopatia porto-sistemică este dovada

tardivă a hipertensiunii portale cu grad crescut de şunturi porto-sistemice; poate fi spontană şi deci vom căuta un şunt voluminos, mai ales spleno-renal. Encefalopatia hepatică ia frecvent aspect acut, este adesea secundară unei hemoragii digestive, tratamentului cu diuretice (alcaloză hipocloremică), sedative sau unei infecţii, unui regim hiperproteic, hipoxiei prin hipovolemie. Se diferenţiază de encefalopatia hepatică din insuficienţa hepatică fulminantă, în care pacientul nu are o boală hepatică în antecedente, şi de encefalopatia hepatică pseudo-portală (prin sedative, alcaloză, hipoglicemie) cu amoniac seric normal [27], [29].

Pentru a se menţine o funcţie cerebrală normală este necesar un ficat normal, dar mecanismele acestui rol vital al ficatului sunt încă neclare. Encefalopatia hepatică- sechelă a unei insuficienţe hepatice acute sau cronice, este mai rară la copil, deoarece natura afectării hepatice este diferită.

Conform modelului patogenic descris de Haussinger şi Maier (1996), următorii factori sunt implicaţi în dezvoltarea encefalopatiei hepatice:

- **neurotoxinele endogene** (insuficient detoxificate de ficatul bolanv)
- **funcţia anormală a astrogliei**, cu afectarea secundară a metabolismului energetic al creierului
- **alterarea permeabilităţii barierei hemato-encefalice**
- **alterarea neurotransmiterii cerebrale** (neurotransmiţătorii şi receptorii lor).

Inhibiţia neuronală este mecanismul pivot ce determină disfuncţia cerebrală în hepatopatiile cronice; mecanismele inhibiţiei neuronale sunt explicate prin câteva teorii:

- teoria GABA-ergică şi teoria benzodiazepin-receptorului (BZR) (asociate);
- teoria amoniacului (1990, Jones, Skolnick) şi a altor falşi neurotransmiţători.

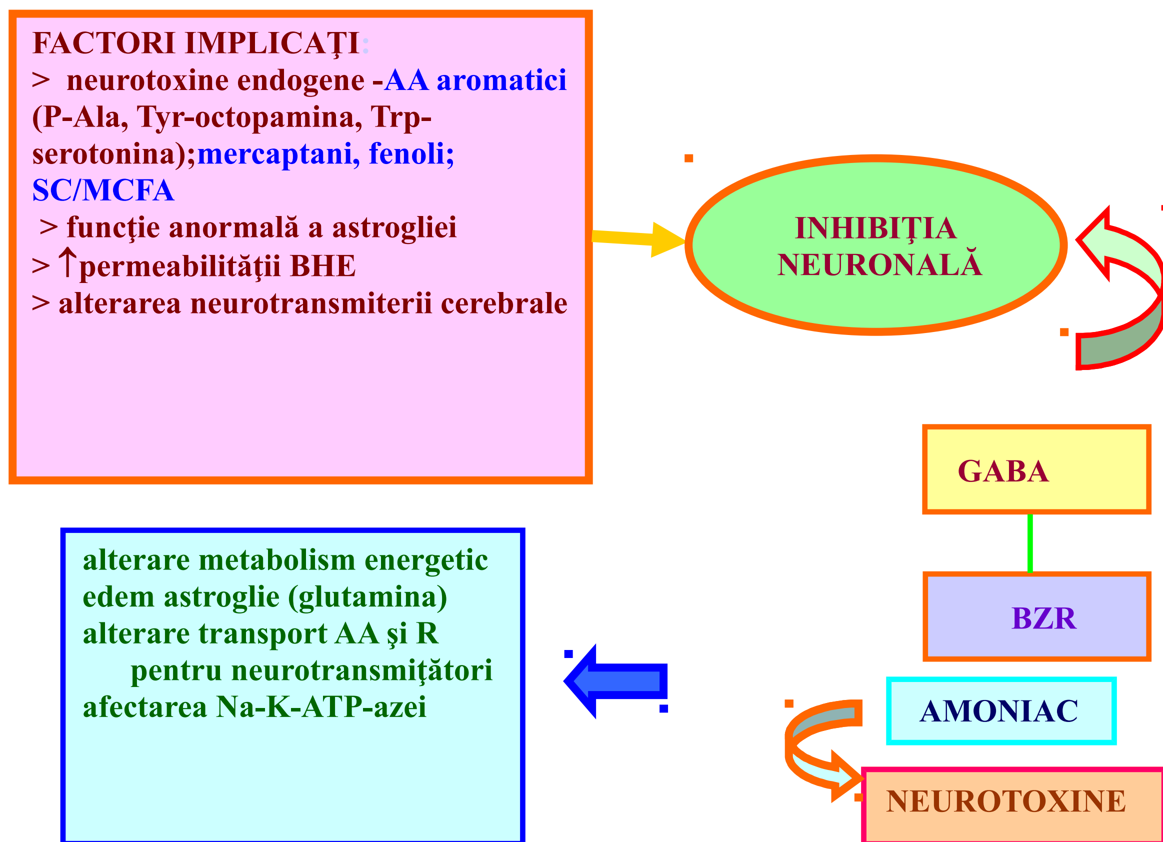


Fig. 9. Mecanismele inhibiţiei neuronale

Encefalopatia porto-sistemică asociază simptome psihice şi neuromusculare care se agravează rapid. Precoce apare depresia sau euforia, starea de iritabilitate, somnolenţa, tulburările de memorie şi

de raţionament, negativismul, delirul, agitaţia. Aceste modificări psihiatrice şi tulburările de comportament, împreună cu alterarea uşoară a intelectului reflectă disfuncţia primară bilaterală a lobului frontal. Odată cu progresia encefalopatiei hepatice sunt alterate funcţia motorie şi conştienţa, până la comă. Diagnosticul clinic este completat de:

- flapping tremor (semn foarte important) reprezentat de mişcări frecvente, la 1-2 secunde, de flexie, asincrone, din articulaţia radio-carpiană sau la nivelul piciorului, coapselor sau pleoapelor.
- spasme musculare; hiperreflexie osteo-tendinoasă, rigiditatea cefei, Babinski pozitiv, facies imobil, oftalmoplegie, nistagmus, midriază, disartrie [30] – [32].

Simptomele de tip tulburări de somn, de concentrare, tremorul, sunt adesea negate de pacienţi; encefalopatia hepatică manifestă poate fi acută episodică, cronică sau cronică recurentă (Gerok, Blum, 1995; Nolte, Ramadori, 1996). Spectrul encefalopatiei hepatice se întinde de la forma latentă (alterări demonstrate numai prin teste neuropsihologice şi neurofiziologice) la stadiile I-IV manifeste clinic (Haussinger, Maier, 1996). În ultimii ani s-a recunoscut stadiul 0 de encefalopatie hepatică latentă în clasificarea deja existentă; în această fază subclinică există o încetinire a funcţiilor psiho-motorii, ce poate fi demonstrată prin teste psihometrice şi/sau neuropsihologice, ca fiind o anomalie a funcţiei cerebrale

EEG se foloseşte pentru diagnosticare, dar nu este obligatorie. Modificările preced manifestările clinice ale encefalopatiei hepatice în ciroză, apărând o încetinire a activităţii bazale (unde theta lente, largi). Totuşi, deoarece aceste alterări EEG nu se corelează cu severitatea encefalopatiei hepatice, acestea sunt numai adjuvante pentru diagnostic (Gerok, Blum, 1995).

Modificările clinice după Haussinger şi Maier, 1996 [30] sunt:

Encefalopatia hepatică latentă*:*

- Stadiul 0 – fără simptome, dar teste psihometrice modificate.

Encefalopatia hepatică manifestă:

- Stadiul I – tulburări de somn, depresie, euforie, agitaţie, lentoare ideo-motorie, asterixis, flapping tremor sau rigiditate extrapiramidală.
- Stadiul II – comă vigilă – dezorientare temporală, grimase, ataxie, confuzie.
- Stadiul III – stupoare, somnolenţă, disartrie, hipereflexie.
- Stadiul IV – tip A – comă fără semne de localizare, rapid reversibilă fără sechele, odată cu oprirea factorului declanşator sau sub tratament; există reflex de durere; tip B – nu mai există reflex de durere, stadiu ireversibil.

Singurul semn sugestiv, dar nespecific, pentru că apare şi în alte encefalopatii metabolice, este flapping tremor, care evoluează paralel cu agravarea encefalopatiei hepatice; este discret în stadiul I, evident în II, rar în III şi absent în IV. Odată cu modificarea conştienţei apar pe EEG unde bifazice ascuţite care trec în unde delta în statusul comatos, progresând din zona occipitală în cea frontală; modificările EEG pot persista şi după ameliorarea clinică [31], [32].

4.3.Insuficienţa hepatică acută

Insuficienţa hepatică acută este o boală rară la copil, dar gravă. O terapie specifică pentru refacerea funcţiilor hepatice nu este disponibilă, iar cauza rămâne adesea necunoscută. Deşi transplantul hepatic a crescut rata supravieţuirii, totuşi există un risc crescut de deces al pacientului cu insuficienţă hepatică acută, atât în perioada în care se află pe lista de transplant, cât şi în perioada postransplant.

Insuficienţa hepatică acută apare când funcţia hepatică este pierdută, determinând decesul sau afectarea unei proporţii mari de hepatocite, rămânând astfel o masă insuficientă de parenchim hepatic pentru a menţine funcţia hepatică.

La adult, insuficienţa hepatică acută este definită ca dezvoltarea encefalopatiei hepatice în mai puţin de opt săptămâni, perioadă în care pacientul este icteric, acesta neavând istoric de boală hepatică. Această definiţie nu este valabilă la copil, deoarece primele stadii ale encefalopatiei sunt dificil de diagnosticat, iar aceasta poate fi inaparentă până în stadiul terminal al bolii. Mai mult, este dificil de

evaluat durata bolii mai ales la copiii care prezintă insuficienţă hepatică acută în primele săptămâni de viaţa, secundar unor boli metabolice (exemplu: boli mitocondriale sau deficit în oxidarea acizilor graşi).

Tabel 3. Stadiile comei la copilul mai mic de 4 ani

Stadiul	Semne clinice	Reflexe	Semne neurologice
Iniţial (I şi II)	Plâns continuu, inversarea ritmului somn-veghe, incapacitate de concentrare	Hiperreflexie	Absenţe
Mediu (III)	Somnolenţă, stupoare	Hiperreflexie	Frecvent absenţe
Tardiv (IV)	Comatos, nu răspunde decât la stimuli dureroşi (IV a), sau nu răspunde deloc la stimuli (IVb)	Absenţe	Semne de decerebrare sau decorticare

PALFSG (Grupul Pediatric ce se ocupă cu studiul ALF-insuficienţei hepatice acute la copil) defineşte insuficienţa hepatică acută astfel:

- evidenţa biochimică a afectării hepatice;
- nu există istoric de boală hepatică cronică;
- coagulopatie ce nu se corectează după administrarea de vitamină K;
- INR mai mare de 1.5 dacă pacientul a avut encefalopatie sau INR mai mare de 2 dacă pacientul nu a avut encefalopatie.

Dacă fiziopatologia insuficienţei hepatice acute va fi pe deplin înţeleasă, definiţia ar trebui să se bazeze pe mecanismele bolii şi nu pe descrierea semnelor clinice. Până atunci această definiţie este utilizată la copiii cu insuficienţă hepatică acută.

Cauzele insuficienţei hepatice acute la copii şi sugari pot fi grupate în câteva categorii majore (infecţii, şoc, dezechilibre imune, toxine, medicamente, boli metabolice) şi altele mai rare cum ar fi boala Wilson. Prevalenţa cauzelor specifice de insuficienţă hepatică acută la copii diferă faţă de cea a adulţilor şi variază în funcţie de vârstă în populaţia pediatrică. Cauzele diferă şi în funcţie de zona geografică. De exemplu, în regiunile în care hepatita E sau A este endemică, aceste infecţii vor fi cea mai freventă cauză de insuficienţă hepatică acută. Într-un studiu prospectiv multicentric s-au identificat 229 copii cu insuficienţă hepatică acută; 39 aveau toxicitate la acetaminophen şi 118 cazuri necunoscute; 75 pacienţi aveau hepatită autoimună, boli metabolice inclusiv boala Wilson, hepatite ischemice şi induse de medicamenete [32], [33].

Insuficienţa hepatică acută de cauză necunoscută a apărut mai frecvent la copiii sub 3 ani, iar insuficienţa hepatică acută indusă de acetaminophen a apărut mai frecvet la copiii cu vârsta peste 3 ani.

Fiziopatologia insuficienţei hepatice acute

Pacienţii prezintă afectarea homeostaziei glucozei, cu creşterea producţiei lactate, afectarea sintezei factorilor de coagulare şi reducerea capacităţii de eliminare a drogurilor, toxinelor şi a bilirubinei. Consecinţele acestor modificări sunt coagulopatiile, sângerarea gastrointestinală şi acidoza, toate acestea crescând riscul de sângerare gastrointestinală şi disfuncţie miocardică.

De asemenea, apar frecvent infecţii bacteriene şi fungice. Bacteriile pot pătrunde în circulaţia sistemică în timpul inserţiei cateterelor sau a sondelor endotraheale. Scăderea producţiei de complement şi a reactanţilor de fază acută ai inflamaţiei pot contribui la scăderea răspunsului la infecţii. Combinaţia dintre scăderea integrităţii sistemului imun, expunerea la antibiotice şi inserţia cateterelor creşte riscul de infecţii fungice.

Insuficienţa multiorganică apare adesea în cursul insuficienţei hepatice acute şi este atribuită, în parte, afectării mitocondriale.

Patogenia encefalopatiei în insuficienţa hepatică acută

Creşterea presiunii intracraniene este o cauză majoră de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă hepatică acută. Deşi patogeneza encefalopatiei este incomplet cunoscută, se pare că hiperamonemia, creşterea fluxului cerebral şi inflamaţia joacă rolurile principale. Hiperamonemia este asociată cu creşterea nivelului de glutamine conducând la edem cerebral.

Totuşi, doar o hiperamonimie nu conduce în mod automat la hipertensiune intracraniană. Creşterea fluxului cerebral contribuie la creşterea presiunii intracraniene; s-a observat pe modele animale cu hiperamoniemie la care s-a inhibat scăderea sintezei de glutamine, normalizarea funcţiei vasculare cerebrale.

Tabloul clinic al insuficienţei hepatice acute caracterizat prin coagulopatie, icter şi encefalopatie reflectă o cale comună pentru o serie de mecanisme ce conduc la afectarea hepatică şi în final la insuficienţă hepatică.

Există de asemenea o suscetibilitate genetică de afectare hepatică sub acţiunea unor stimuli potenţiali hepatotoxici.

Tabel 4. Cauzele insuficienţei hepatice induse de droguri

Cauze	Vârsta<3 ani(%)	Vârsta>3 ani(%)	Total(%)
Acetaminofen	2(2)	33(24)	35(15)
Necunoscută	55(60)	63(46)	118(52)
Metabolică	15(27)	8(6)	23(10)
Autoimună	5(5)	9(7)	14(6)
Droguri şi toxine	1(1)	10(7)	11(5)
Infecţii	4(4)	3(2)	7(3)
Şoc	2(2)	5(4)	7(3)
Altele	8(9)	6(4)	14(16)

Insuficienţa hepatică acută indusă de droguri

Este cea mai freventă cauză de insuficienţă hepatică acută la adulţi şi apare fie datorită toxicităţii doză-dependenţă a drogului, fie datorită unei reacţii idiosincrazice la doze terapeutice.

În hepatocite, drogurile lipofilice şi xenobiotice sunt transformate în produşi solubili în apă care sunt excretaţi în urină sau bilă. Polimorfismul genetic al proteinelor ce transformă şi excretă xenobioticile poate creşte producţia de metaboliţi potenţial hepatotoxici. Mecanismele acţiunii acestor droguri asupra ficatului includ: disfuncţia membranei celulare sau alterarea funcţiei canaliculare, producţia de produşi intermediari, leziuni mediate imun, activarea celulelor Kűpffer, a celulelor stelate, disfuncţii mitocondriale sau lezarea celulelor endoteliale.

În această situaţie, expunerea ficatului la un singur drog nu este toxică, dar combinaţia unor droguri conduce la incapacitatea ficatului de a elimina metaboliţii toxici. Sunt descrise două mecanisme diferite de afectare hepatică drog-indusă.

Acetaminofenul determină o afectare hepatică doză-dependentă; aceasta determină insuficienţă hepatică acută la peste 50 % dintre pacienţi şi apare la mai puţin de 48 de ore de la supradozaj.

Anticonvulsivantele

Insuficienţa hepatică acută indusă de droguri poate să apară după expunerea la anticonvulsivante cum ar fi fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul. Afectarea hepatică apare la mai puţin de şase săptămâni de la expunere şi este aproape mereu însoţită de rash sever şi eozinofilie, indicând un mecanism imun. Ricul familial şi riscul crescut la africano-americani pentru hipersensibilitatea la anticonvulsivante au fost recunocute, sugerând că semnele clinice apar la pacienţii cu susceptibilitate genetică. Deşi genele specifice asociate cu acest risc nu au fost identificate, studiile

in vitro sugerează că o detoxifiere anormală a metaboliţilor este baza pentru această susceptibilitate. Fenitoina este metabolizată prin sistemul citocrom P-450 cu producerea unor intermediari înalt reactivi.

Insuficienţa hepatică acută indusă de infecţii virale

În regiunile în care virusurile hepatotrope cum ar fi VHE şi VHA sunt endemice, acestea sunt cele mai frecvente cauze de insuficienţă hepatică acută, dar infecţiile virale nu sunt cauză frecventă de insuficienţă hepatică acută în America de Nord şi UK. Un studiu multicentric a identificat doar un pacient care avea hepatită A şi nici unul cu hepatita B sau C.

Insuficienţa hepatică acută asociată cu virusuri cum ar fi Epstein-Barr poate fi un marker al disfuncţiei imune.

Insuficienţa hepatică acută indusă de dezechilibrul autoimun

Hepatita autoimună se poate prezenta ca insuficienţă hepatică acută la copil. Aceasta trebuie suspectată de la început întrucât tratamentul cu corticosteroizi poate permite supravieţuirea fără transplant hepatic. În hepatita autoimună în faza acută anticorpii pot lipsi şi aspectul histologic al ficatului indică necroză hepatică severă.

Insuficienţa hepatică acută indusă de cauze metabolice

Insuficienţa hepatică cauzată de afectarea mitocondrială se caracterizează prin acidoză lactică, hiperbilirubinemie, creştere variabilă a aminotransferazelor serice, coagulopatie, hipoglicemie, hiperamoniemie şi o creştere a ratei de transformare a lactatului în piruvat mai mult de 20 mol/mol.

Afectarea multiorganică este frecvent întâlnită şi include anomalii neuromusculare, disfuncţie renală, cardiomiopatie şi afectarea creşterii. Histologia hepatică arată steatoză microveziculară, grade variabile de fibroză şi în timp apare ciroza. Un prim defect în lanţul enzimatic respirator poate fi întâlnit la sugar sau se poate manifesta mai târziu la cei care consumă anticonvulsivante de tipul acidului valproic.

Anomaliile în oxidarea acizilor graşi se prezintă ca un sindrom Reye caracterizat prin hepatomegalie, aminotransferaze anormale, coagulopatie, encefalopatie şi steatoză microvasculară. Tirozinemia ereditară este un defect genetic în degradarea tirozinei şi poate fi prezentă la copiii cu insuficienţă hepatică acută. Substratul acestui defect este o mutaţie a genei hidrolazei fumarilacetat, ultima enzimă din catabolismul tirozinei. Consecinţa este o acumulare de metaboliţi hepatotoxici (succinilacetona) care mediază lezarea hepatică. Tabloul clinic variază de la insuficienţă hepatică acută la tulburarea creşterii şi acidoză tubulară renală. Adesea există o coagulopatie severă în contrast cu nivelul aminotransferazelor serice.

Insuficienţa hepatică acută indusă de leziunea ischemică acută

În cadrul hepatitei ischemice, histologia hepatică este caracterizată prin necroza centrolobulară cu prezervarea regiunii periportale. Aminotransferazele serice pot ajunge la 5000-10000 UI/L, iar coagulopatia este prezentă la 25-50% din pacienţi. Aminotransferazele serice scad rapid după restabilirea circulaţiei. Scăderea rapidă a acestora în absenţa creşterii bilirubinei sau prezenţei coagulopatiei face distincţia între hepatita ischemică şi cea virală sau toxică. Prognosticul depinde de corectarea cauzei ce a determinat hipotensiunea.

Îngrijirea copilului cu insuficienţă hepatică acută

Există patru puncte importante de atins în îngrijirea acestor copii :

- Stabilirea diagnosticului de insuficienţă hepatică acută.
- Stabilirea existenţei unui tratament specific pentru cauza care a determinat insuficienţa hepatică acută.
- Stabilirea necesităţii transplantului hepatic.
- Stabilirea necesităţii montării unui dispozitiv de monitorizare a presiunii intracraniene.

Recomandări de tratament

Volumul de sânge circulant poate fi alterat prin depresia funcţiei cardiace, răspunsul inflamator sistemic şi depleţia de volum. Un cateter venos central a fost plasat pentru măsurarea presiunii venoase centrale şi pentru a fi administrate fluidele şi medicaţia. Glucoza a fost administrată într-un ritm de 6-8

mg/kg/min. În funcţie de indicaţii s-au folosit substanţe coloide, cristaloide, vasoconstrictorii. În cazurile în care s-au practicat manevre invazive sau dureroase s-au administrat sedative.

Corectarea coagulopatiei este necesară în caz de hemoragie sau pentru pregătirea pentru manevre invazive. Vitamina K se poate administra în coagulopatiile reversibile. Factorul VIIa recombinat corectează temporar coagulopatia şi poate fi util în insuficienţa renală. Plasmafereza nu a dovedit îmbunătăţiri, dar se practică până la transplant. Beneficiul tratamentului cu N-acetilcisteina, prostaglandină E, antioxidanţi sau plasmafereză nu a fost dovedit. Tratamentul encefalopatiei este foarte important. Pacienţii în comă gradul 1-2 nu necesită sedative şi trebuie supravegheaţi atent. Pentru pacienţii cu encefalopatie gradul 3-4 se ridică capul la 30 de grade şi este necesară intubaţia endotraheală. Manitolul trebuie administrat în caz de creştere acută a presiunii intracraniene. Rolul hiperventilaţiei rămâne incert. Hipotermia moderată, controlată poate fi o opţiune în viitor, dar necesită studii pediatrice suplimentare. Corticosteroizii trebuie folosiţi doar dacă substratul insuficienţei hepatice este un răspuns imun exagerat sau în hepatita autoimună şi nu pentru tratamentul hipertensiunii intracraniene.

Riscul de recurenţă a bolii autoimune rămâne necunoscut. Evoluţia pe termen scurt este prezisă de cauza bolii, aspectul biochimic al funcţiei hepatice şi stadiul encefalopatiei. Gradele 3-4 de encefalopatie scad şansa de supravieţuire fără transplant hepatic.

4.4. Peritonita bacteriană spontană

În 1966 a fost descrisă peritonita bacteriană spontană (PBS) ca o complcaţie a cirozei hepatice decompensate vascular; constă din infecţia bacteriană a ascitei datorită alterărilor imunologice, germenii cei mai implicaţi fiind Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae. Sursa infecţiei este colonul, tractul urinar, pielea, tractul respirator. Translocarea bacteriană din intestin în ganglionii mezenterici, creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale, scăderea activităţii fagocitare în sistemul reticulo-endotelial sunt câteva mecanisme patogenice. Factorii precipitanţi confirmaţi sunt: insuficienţă hepatică severă clasa C Child, ascita sub tensiune; de reţinut că nu toţi asciticii fac peritonită bacteriană spontană, fiind necesară o concentraţie mai mică de 1 g% a proteinelor din lichidul ascitic, valoare ce creşte de 10 ori riscul apariţiei peritonitei becteriene spontane; 20% din hemoragiile digestive superioare duc la peritonită bacteriană spontană. Factorii posibili sunt: cateterisme, bacteriemia din infecţiile tractului urinar asimptomatice, paracenteze repetate, scăderea transferinei şi creşterea ionilor liberi de Fe în lichidul ascitic (încă în studiu). Diagnosticul pozitiv se pune pe baza anamnezei - ciroză veche, cu ascită sub tensiune; a semnelor nespecifice - vărsături, diaree, encefalopatie hepatică, hemoragie digestivă superioară; a semnelor frecvente - febră, deteriorare mintală; leucocitoză; clasa C a cirozei; insuficienţă renală; diagnosticul cert este dat de analiza numărului PMN şi cultura lichidului ascitic [34]. Există forma clasică de peritonită bacteriană spontană (Conn), cu PMN mai multe de 250/mmc şi cultură pozitivă pentru un germene, care se rezolvă rar spontan şi necesită antibiotic; forma cu PMN mai multe de 250/mmc şi culturi negative - în acest caz se exclude o altă cauză de ascită cu PMN (tuberculoză, carcinom, pancreatită); se poate rezolva spontan; forma cu PMN mai puţine de 250/mmc şi culturi pozitive pentru un germene, care se rezolvă spontan la 60-80% cazuri, apărând frecvent la clasa Child A/B [35], [36], [37], [38].

4.5. Sindromul hepato-renal (SHR)

În ciroză există evenimente paradoxale: volumul sanguin creşte prin ridicarea nivelului ADH şi aldosteron (ALD). Pentru caracterul de insuficienţă renală funcţională pledează argumentele: rinichii unui cirotic transplantaţi la alt individ îşi reiau funcţia la parametri normali; cei cu sindrom hepato-renal îşi recapătă funcţia renală normală după transplant hepatic; funcţia tubulară este integră, capacitatea de reabsorbţie a Na^+ şi funcţia de concentrare a urinii sunt normale. Sindromul hepato-renal a fost clasificat în sindrom hepato-renal tip I - scădere rapid progresivă a funcţiei renale (dublarea creatininei serice sau creşte mai mare de 2,5 mg%, sau clerance-ul creatininei scade cu 50% sau devine mai mic de 20 ml/minut în mai puţin de 2 săptămâni) şi sindrom hepato-renal tip II - cu insuficienţă renală lent progresivă ce rămâne la nivel constant.

Ipotezele fiziopatologice actuale sunt:

– insuficienta umplere a patului vascular - scăderea efectivă a volumului sanguin apare odată cu ascita, prin depăşirea capacităţii ductului toracic de preluare a limfei ce se formează în exces prin hipertensiune portală; reconsiderarea acestei ipoteze a dus la concluzia că vasodilataţia periferică duce la un dezechilibru între creşterea capacităţii vasculare şi scăderea volumului sanguin efectiv;

– umplerea excesivă a patului vascular - retenţia de sodiu la nivel renal este evenimentul iniţial, ulterior creşte volumul plasmatic;

– afectarea primară renală - vasoconstricţia renală este rezultatul tulburărilor metabolice ale unor substanţe ce modulează tonusul vascular renal, secundar bolii hepatice avansate. (228)

Factori de risc pentru declanşarea sindromului hepato-renal sunt: paracenteza recentă neînsoţită de perfuzii cu albumină/substanţe coloidale; hemoragia digestivă; abuzul de diuretice; infecţiile; hipotensiunea ortostatică. O treime din sindroamele hepato-renale sunt spontane, fără cauze aparente. Factorii predictivi pentru apariţia sindromului hepato-renal mai sunt: Na^+ seric mai mic de 133 mEq/l, activitatea reninei plasmatice mai mică de 3,5, dispariţia hepatomegaliei.

Diagnosticul este de excludere a insuficienţei renale acute, insuficienţei renale din infecţii (leptospiroză, malarie), insuficienţei renale declanşată de paracetamol, rifampicină, methotrexat, aminoglicozide; insuficienţei cardiace, şoc, neoplazii, lupus eritematos sistemic, poliarteritei nodoase, amiloidoză [39].

Tabelul 5. Diagnostic diferenţial în afectarea renală

	Azotemie prerenală	**SHR**	**Necroza tubulară acută**
Na^+ urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Creatinină urinară/creatinină plasmatică	> 30/1	> 30/1	< 20/1
Osmolaritate urinară	cel puţin 100 > plasma	cel puţin 100 > plasma	egală cu plasma
Sediment urinar	normal	normal	cristale, epitelii
Proteinurie	-	-	+/-
Fracţia de excreţie Na^+	< 1%	< 1%	> 2%
Fracţia de excreţie uree (diuretice)	< 35%	< 35%	> 35%
Osmolaritate urinară/osmolaritate plasmatică	> 1/10	> 1/10	< 1/10
Răspuns la administrarea de fluide			

Criteriile diagnostice în sindromul hepato-renal (Internaţional Ascites Club*)* sunt majore şi adiţionale:

– Criterii majore sunt: scăderea ratei de filtrare glomerulară (creatinina serică mai mare de 1,5 mg% sau clearance de creatinină mai mic de 40 ml/min); absenţa şocului, a infecţiilor, pierderilor lichidiene şi a tratamentului recent cu medicamente toxice; absenţa ameliorării funcţiei renale după îndepărtarea diureticelor şi expansiunea volumului plasmatic cu 1,5 l soluţii coloidale; proteinurie mai

mică de 500 mg/zi, absenţa semnelor echografice de uropatie obstructivă sau boală parenchimatoasă renală.

– Criterii adiţionale sunt: diureză mai mică de 500 ml/zi; Na^+ urinar mai mic de 10 mEq/l; osmolaritatea urinară mai mare decât osmolaritatea plasmatică; hematii în sedimentul urinar mai puţine de 50/câmp, Na^+ seric mai mic de 130 mEq/l.

Decesul survine în urma infecţiei, hemoragiei, comei hepatice, hipervolemiei (cu insuficienţă cardiacă şi edem pulnar acut), şocului [40], [41].

4.6. Sindromul hepato-pulmonar (SHP)

SHP este o complicaţie rară, cu prognostic rezervat în ciroză. În 1884, Fluckiger a descris pentru prima dată o femeie cu ciroză hepatică, cianoză şi hipocratism digital.Termenul de SHP (triada=boală hepatică, gradient alveolo-arterial crescut şi evidenţierea dilatatiilor vasculare intrapulmonare) a fost reluat în 1977 de către Kennedy şi Knudson [42]. Aceste anomalii vasculare predomină în câmpurile pulmonare inferioare. Deoarece gravitaţia induce creşterea fluxului sanguin spre câmpurile pulmonare inferioare, hipoxemia se accentuează când se trece de la poziţia clinostatică la ortostatism.

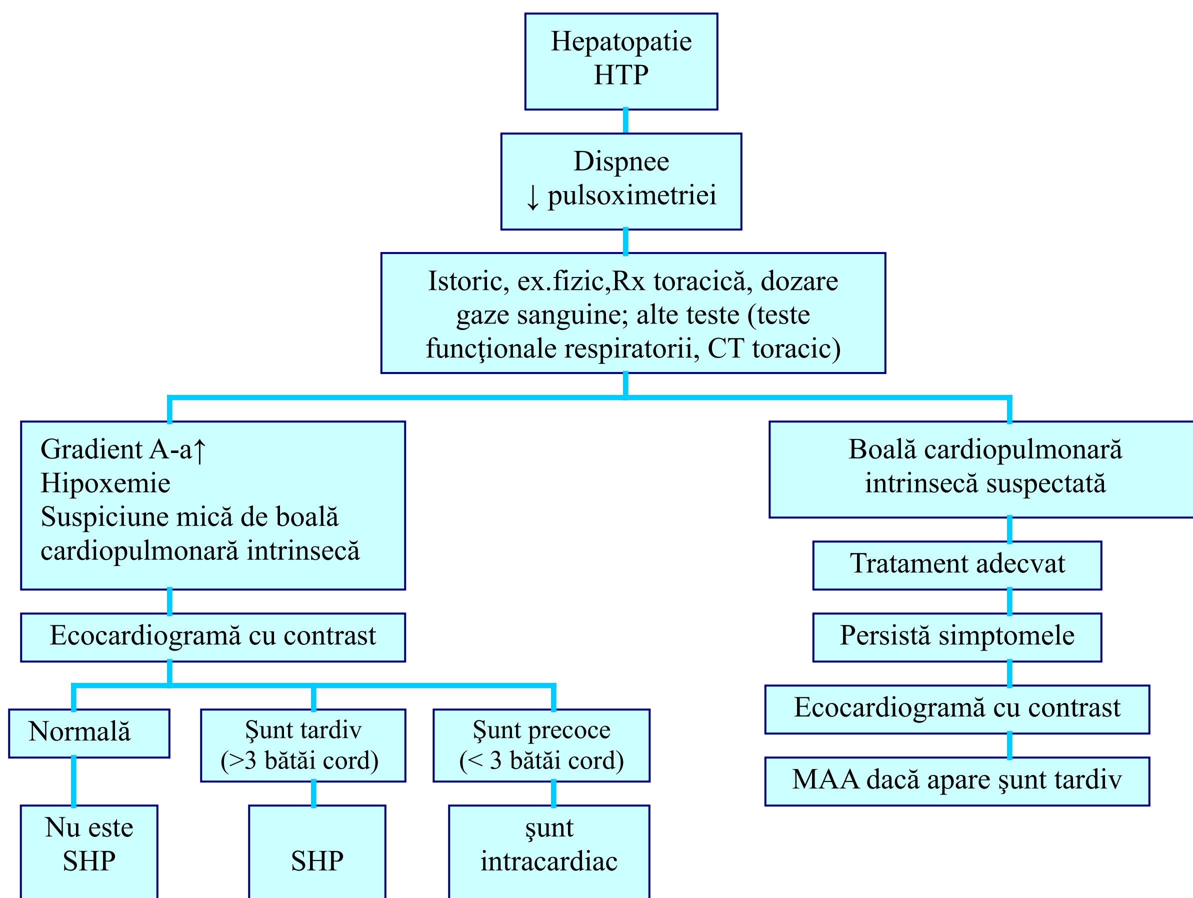


Fig. 10. Diagnosticul SHP (detalii în text) -din:"The Hepatopulmonary syndrome",D.T. Palma, M.Fallon-J of Hepatol. 45 (2006): 617-625

Cel mai frecvent, SHP apare în bolile cu progresie spre ciroză în special criptogenică, alcoolică, CBP şi HVB sau HVC. Principalele caracteristici ale SHP sunt platipnea (dispnee indusă de ortostatism şi ameliorată de clinostatism) şi ortodeoxia (deoxigenare arterială indusă de ortostatism şi ameliorată de

clinostatism). Deşi aceste fenomene sunt patognomonice pentru SHP, ele sugerează net acest diagnostic în contextul disfuncţiei hepatice.

Manifestări clinice

Caracteristicile clinice ale SHP constau tipic în acuze respiratorii şi manifestări asociate bolii hepatice cronice. Debutul insidios al dispneei, de tip expirator, este cea mai comună problemă, deşi nespecifică. Platypnea (platipnea) (scurtarea respiraţiei exacerbată de ortostatism şi ameliorată de clinostatism) şi orthodeoxia (hipoxemie exacerbată în ortostatism) sunt clasic descrise şi rezultă din creşterea gravitaţională a fluxului sanguin prin vasele dilatate de la bazele pulmonare [42].

4.7. Hipertensiunea porto-pulmonară (HPP)

În studii anterioare prezenţa PPH era considerată ca şi contraindicaţie pentru transplantul hepatic (OLT). Deşi există cazuri raportate de OLT reuşit în prezenţa unei PPH, de obicei se asociază o rată mare de mortalitate. Asocierea hipertensiunii pulmonare cu HTP, numită şi hipertensiune porto-pulmonară (HPP), este o complicaţie cunoscută a bolilor cronice hepatice. Această complicaţie a HTP a fost raportată în studii de medicină internă şi anatomie patologică (241). Totuşi, această cauză rară de hipertensiune pulmonară nu este bine cunoscută în literatura radiologică, modificările radiologice nefiind discutate specific în HTP. Deşi ciroza este cea mai frecventă cauză de HTP, au mai fost raportate şi alte entităţi: TVP, obstrucţia biliară şi hiperplazia nodulară regenerativă hepatică. În general, etiologia hipertensiunii pulmonare este necunoscută dar se pare că rezultă din interacţiunile unor factori de mediu şi genetici care duc la vasculopatie.

Dispneea progresivă este simptomul cel mai frecvent. Intervalul dintre momentul diagnosticării HTP şi cel al HP variază de la 6 luni la 10 ani. În timp ce semnele respiratorii de tip dispnee de expir apar mai rar, tabloul clinic predominant este grevat de insuficienţa hepatică, hemoragia variceală sau insuficienţa hepatică şi cardiacă. Istoria naturală este variabilă şi este mascată frecvent de simptomele atribuite condiţiei primare (ciroza); totuşi, prognosticul este în general rezervat.

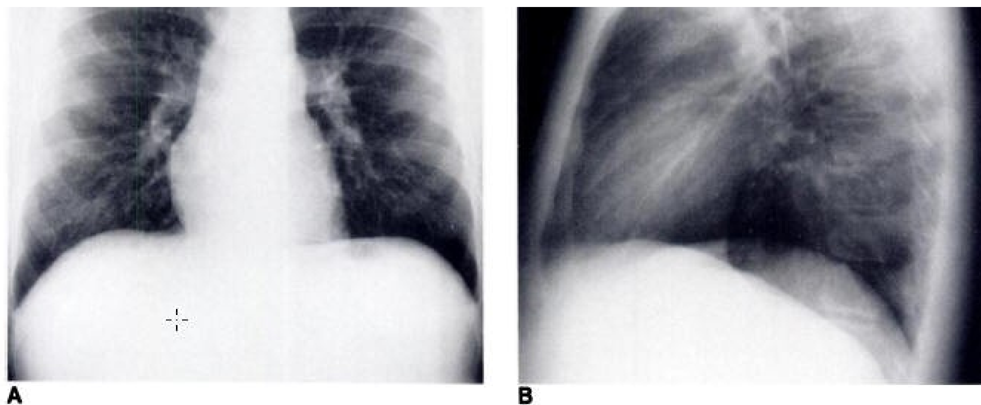


Fig. 11. Băiat de 17 ani cu ciroză criptogenică transplantată (postero-anterior-A şi lateral-B); dilatare uşoară a AP centrală şi principală; mărimea VD normală-din: “Pulmonary Hypertension complicating Portal Hypertension:findings on chest radiographs”, Chan T, Palevsky H I, Miller W, AJ of Ra ***diol 151: 909-914, nov 1988***

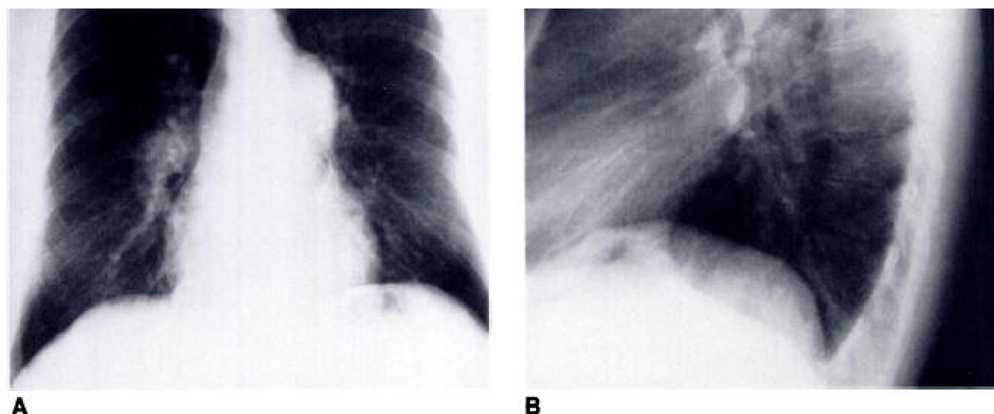


Fig. 12. HPP la un caz de ciroză macronodulară; A-postero-anterior şi B-lateral; VD dilatat, AP principală şi AP centrală mărite; redistribuirea vascularizaţiei pulmonare-din: "Pulmonary Hypertension complicating Portal Hypertension:findings on chest radiographs", Chan T, Palevsky H I, Miller W, AJ of Radiol 151: 909-914, nov 1988

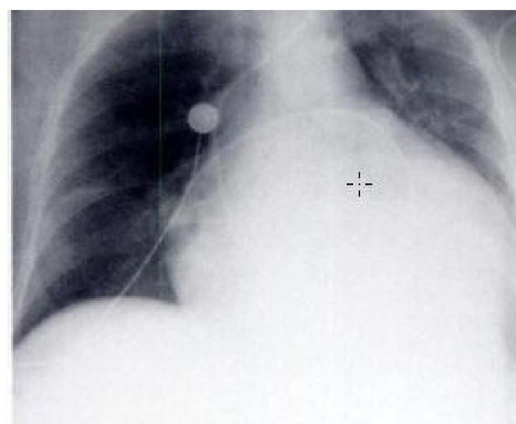


Fig. 13. Femeie, 38 ani cu siclemie şi hemocromatoză (postero-anterior); cardiomegalie, dilatarea AP-din: "Pulmonary Hypertension complicating Portal Hypertension:findings on chest radiographs", Chan T, Palevsky H I, Miller W, AJ of Radiol 151: 909-914, nov 1988

Testele diagnostice includ EKG, echocardiografia, testele funcţionale pulmonare, CT toracic şi scintigrafie, arteriograma pulmonară, cateterizarea inimii drepte. Modificările radiologice sunt variate, de la clasica apariţie a HP la aspecte nespecifice de tip cardiomegalie sau proeminenţa minimă a arterelor pulmonare centrale. Cele mai utile modificări sunt dilatarea arterei pulmonare principale şi a arterelor centrale în hil. Totuşi, la aproximativ 50% din cazuri acestea pot lipsi, făcând dificilă suspiciunea PH. Severitatea modificărilor radiologice nu se corelează mereu cu presiunea în AP (artera pulmonară) [42]. În alte cazuri, radiografiile au arătat dilatarea AP principale. În plus faţă de aceasta şi faţă de mărirea VD, se mai observă redistribuirea vascularizaţiei pulmonare de la câmpurile inferioare la cele superioare pulmonare. Radiologii trebuie să manifeste suspiciune pentru HP la pacientul cu boală hepatică; un asemenea pacient poate avea puţine semne respiratorii iar radiografiile pot fi "cheia" HP. Deci, la un caz cu HTP, radiologul trebuie să-şi alerteze colegii asupra posibilităţii HP, chiar când apar doar modificări minime pe radiografie.

Gastropatia portal hipertensivă (GPH) şi sindromul ectaziilor vasculare antrale gastrice (GAVE)

Modificările hemodinamice determinate de hipertensiunea portală favorizează, prin intermediul statusului hemodinamic hiperkinetic şi prin inflamaţia determinate de eliberarea de citokine din endoteliul vascular, apariţia de alterări ce au fost descrise încă de la începutul anilor '80 sub denumirea de "vasculopatia gastrointestinală portal-hipertensivă"(110). Termenul cuprinde trei entităţi morfo-fizio-patologice şi endoscopice: gastropatia portal hipertensivă, enteropatia portal hipertensivă şi colopatia portal hipertensivă.

GPH şi sindromul GAVE sunt entităţi recent descrise în cadrul sindromului de HTP, care pot fi asociate cu hemoragii gastrointestinale la pacienţii cu sau fără ciroză. Mai mult de 65% din pacienţii cu HTP cirogenă vor dezvolta GPH . La pacienţii cu HTP, GPH este adesea asociată cu prezenţa varicelor esofagiene (VE) şi /sau gastrice. Caracteristicile clasice includ leziuni roşii, adesea hemoragice, localizate predominant în antrul gastric, putând determina hemoragii importante. Mai mult de 70% din pacienţii cu GAVE nu au ciroză sau HTP. Totuşi, în cazul cirozelor, GAVE poate fi greu de diferenţiat de GPH. Diferenţierea constă în faptul că GPH în general răspunde la reducerea presiunii portale, în timp ce GAVE din HTP nu răspunde la aceasta.Cunoscută şi sub denumirea de "gastropatie congestivă", termen introdus de McComarck în 1985 pentru a sublinia absenţa infiltratului inflamator semnificativ, caracteristică ce o diferenţiază, de altfel, de celelalte gastropatii, aceasta se defineşte ca o entitate endo-biopsică, ce presupune modificări morfo-funcţionale la nivelul mucoasei şi submucoasei gastrice, obligatoriu corelate cu prezenţa hipertensiunii portale [7], [8].

Gastropatia portal-hipertensivă (GPH)

Diagnosticul GPH se realizează endoscopic. NIEC (The New Italian Endoscopic Club) a clasificat severitatea GPH pe baza prezenţei a 4 leziuni elementare: model mozaic-like, leziuni roşii punctate, pete roşii cireşii (cherry red spots) şi pete negre – maronii (Fig. 14). În forma uşoară, mucoasa gastrică apare adesea roşie şi edematoasă, cu aspect de piele de şarpe sau „mozaicat". Termenul „scarlatiniform" a fost de asemenea utilizat pentru descrierea modificărilor precoce ale GPH.

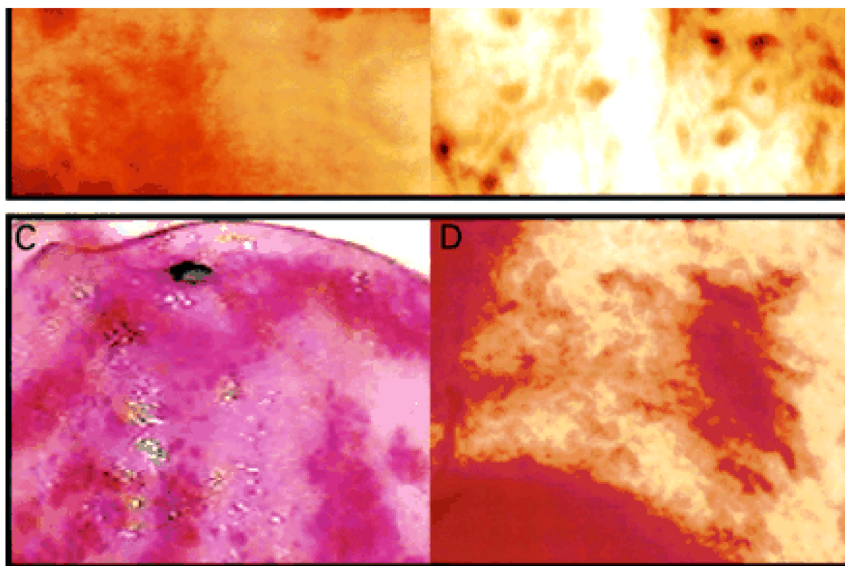


Fig. 14. Imagini endoscopice GPH – fig. A-mozaic; fig.B –cherry red spotsSdr. GAVE – fig.C-pete roşii liniare "watermelon"; fig.D-antru cu pete difuze-Gut 2001(dec); 49:866-872 (112)

GPH severă se defineşte prin petele cireşii care sunt tipic foarte friabile şi pot sângera activ în timpul endoscopiei. În GPH, modificările mucoasei gastrice sunt tipic localizate pe fundus sau corpul gastric dar s-au mai descris aspecte GPH –like în afara tractului gastro-intestinal- rectul, colonul, intestinul subţire. GPH apare la >65% din pacienţii cu ciroză şi HTP. Aproximativ 65-90% din aceştia au GPH uşoară, în timp ce 10-25% au GPH severă [9], [10].

Dezvoltarea GPH se pare că este dependentă de etiologia HTP şi severitatea bolii hepatice.

Sângerarea din leziunile de gastropatie este o complicaţie gravă, ce se dezvoltă fie insidios (cel mai frecvent), având aspect de anemie feriprivă, fie, mai rar, se manifestă acut, brutal, cu hematemeză, melenă şi tulburări hemodinamice. Riscul de moarte în timpul hemoragiei mucoasei gastrice este mai mic decât cel din ruptura varicelor esofagiene sau gastrice, dar adeseori sângerarea este suficient de importantă încât să determine agravarea deteriorării funcţiei hepatice a pacienţilor cirotici.



Fig. 15. GPH-”piele de şarpe”/desen reticulat- Medline-colecţia Dr. Murra Saca

Recidiva hemoragiei este destul de frecventă (în aproximativ 60% din situaţii) şi riscul apariţiei acesteia creşte după scleroza varicelor esofagiene (deşi pe această temă există controverse, unele studii neevidenţiind acest fapt). Evoluţia naturală este variabilă: ea poate progresa, se poate remite spontan, dar în cele mai multe cazuri progresează lent.

Sindromul ectaziilor vasculare gastrice (GAVE)

Sindromul GAVE a fost descris pentru prima oară de Rider şi colaboratorii în 1953 [16] dar a fost pe deplin definit de Jabbari în 1984 [17]. GAVE se caracterizează prin pete roşii dispuse difuz sau liniar în antrul gastric. Acest sindrom a fost în mod obişnuit numit stomac watermelon (pepene) din cauza aspectului endoscopic (Fig. 16).



Fig. 16. Imagine endoscopică "watermelon" (sdr. GAVE)-Medline, colecţia Dr. Murra Saca

Aproximativ 30% din pacienţii cu acest sindrom au ciroză [18]; sindromul GAVE se diferenţiază de GPH prin faptul că GAVE are implicare antrală mai frecventă iar caracteristicile clinice includ ectazii gastrice, dilataţie gastrică, tromboze, proliferare marcată a celulelor fusiforme şi fibrohialinoză (pe biopsie) (159). Similar cu GPH, etiologia GAVE rămâne necunoscută. Patologia leziunilor vasculare din GAVE sugerează că acestea sunt ectazii dobândite şi nu anomalii congenitale [21]. Apariţia GAVE la cirotici poate fi explicată în parte prin anomalie de motilitate antrală demonstrată la aceşti pacienţi.

Ca şi în GPH, la pacienţii cu GAVE s-au demonstrat nivele crescute de gastrină [20], [22]; totuşi, alte studii nu au confirmat acest lucru [19]. Alţi autori cred că substanţele vasoactive pot avea un rol important în etiologia ectaziilor vasculare.

Diagnosticul clinic şi paraclinic al gastropatiei portal hipertensive

Simptomatologia gastritelor şi gastropatiilor se manifestă prin excelenţă ca un sindrom de "intoleranţă alimentară". Această intoleranţă poate fi: absolută sau selectivă. Intoleranţa absolută poate apare atât în formele acute cât şi în procesele de acutizare ale formelor cronice şi se manifestă prin vărsături la orice tentativă de alimentare. Intoleranţa selectivă poate apare faţă de: produse iritante şi greu digerabile (alimente prea reci sau prea fierbinţi, condimente iritante, afumături, prăjeli, acrituri, celulozice dure).

Printre factorii favorizanţi importanţi ai gastritelor se numără tahifagia şi stresul. Intoleranţa poate surveni chiar după mâncăruri neagresive, dacă se fac abuzuri cantitative ("dispepsia de sărbătoare").Deoarece bolnavii îşi restrâng raţia alimentară, pierd în timp în greutate şi se creează baza pe care se dezvoltă reacţii ipohondrice, depresive, fobice.

Clinic gastrita cronică se manifestă prin dureri epigastrice, greaţă şi vărsături. Dispepsia reprezintă un concept clinic prin care se înţelege durerea epigastrică nesistematizată şi senzaţia de discomfort localizată în etajul abdominal superior. Dispepsia poate constitui, dar nu obligatoriu, manifestarea clinică a gastritelor şi gastropatiilor. Ea nu trebuie privită ca o boală, ci ca un sindrom, ca o expresie subiectivă a unui mare număr de boli, printre care şi gastrita. Aceasta nu poate fi diagnosticată corect decât pe baza biopsiilor etajate.

Simptomele extradigestive din gastrită sunt:

1. dezvoltarea aclorhidriei, care determină: sindrom de maldigestie, sindrom de malabsorbţie, populare bacteriană enterală;

2. semne carenţiale : slăbiciune, astenie, sideropenie; avitaminoze; boala Biermer manifestată prin mieloneuropatie, paloare subicterică;

3. creşterea riscului de alergie alimentară

4.constipaţia: posibil datorită tulburărilor motorii gastro-intestinale difuze, inapetenţei, restricţiilor alimentare autoimpuse.

Diagnosticul diferenţial al gastropatiei portal hipertensive

Gastropatia portal hipertensivă trebuie diferenţiată de două entităţi clinice ce pot determina manifestări clinice asemănătoare (în speţă hemoragia digestivă): ectazia vasculară gastrică antrală (deja discutată) şi telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler) [12]. Diagnosticul diferenţial în aceste cazuri se bazează pe aspectul endoscopic, cel mai la îndemână, dar pentru mai multă acurateţe se foloseşte angiografia selectivă.

TRATAMENT

Tratamentul medical continuu în hipertensiunea portală se bazează pe presupunerea că o scădere prelungită a presiunii portale (PP) şi a fluxului prin colateralele portale ar reduce riscul hemoragiei digestive. **Tratamentul combinat** va duce la reducerea suplimentară a presiunii portale, asociind droguri vasoconstrictoare (ce scad fluxul sanguin) cu vasodilatatoare (ce scad rezistenţa vasculară intrahepatică şi portocolaterală); se poate asocia şi un diuretic (Spironolactona). **Tratamentul vasoconstrictor** (scade fluxul sanguin) se bazează pe:

- Vasopresină şi derivaţi (Terlipresina)
- Somatostatin (SS) şi analogi (Octreotid, Vapreotid)
- beta-blocanţi neselectivi (Propranolol, Nadolol, Timolol, Carvedilol)

Din punct de vedere practic, agenţii portal hipotensivi pot fi clasificaţi în funcţie de forma de administrare (orală, parenterală), cei orali fiind preferaţi în administrarea cronică, iar preparatele parenterale – în cure scurte. **Propranololul** şi **Nadololul** sunt cei mai folosiţi beta-blocanţi noncardioselectivi, care scad presiunea portală prin scăderea fluxului portal şi în colaterale, lucru care se datorează scăderii debitului cardiac prin blocada receptorilor beta-1 cardiaci şi a beta-2 adrenoceptorilor din circulaţia splanhnică. Aceasta explică de ce Atenololul şi alte blocante selective (fără efect pe beta-2) au un efect mai slab în scăderea presiunii portale [43]. Doza trebuie individualizată, administrându-se maximul dozei tolerate; se începe cu 40 mg/zi, crescând sau descrescând doza la 3-4 zile, până ce frecvenţa cardiacă scade cu 25% (să nu scadă la mai puţin de 55 bătăi pe minut sau tensiunea arterială sistolică să nu fie mai mică de 90 mmHg). Doza totală aproximativă este de 80 mg/zi, oscilând până la 320 mg/zi. Dacă există o insuficienţă hepatică semnificativă este rezonabil să se înceapă cu doze mai mici.

Pentru Nadolol, doza se aproximează la jumătate din doza de Propranolol, în priză unică, zilnic. Se pare că nu există avantaje ale unuia faţă de celălalt.

Carvedilolul este un nou beta-blocant nonselectiv şi anti alfa-adrenergic, care mimează efectele asocierii Propranolol-antagonişti adrenergici (Prazosin), dar este mai bine tolerat.

Tratamentul vasodilatator

Acesta are efecte vasodilatatoare sistemice, cu scăderea tensiunii arteriale şi a rezistenţei vasculare periferice, ducând la retenţie de Na^+ şi agravarea disfuncţiei renale la ciroticii cu ascită; acest lucru reprezintă o limitare a acestor medicamente; acest efect advers poate fi mult atenuat când se asociază şi tratamentul vasoconstrictor.

Cei mai importanţi agenţi vasodilatatori sunt:

- nitraţii organici (Isosorbid mononitrat-ISMN, donori de NO)
- antagonişti adrenergici (Clonidina, Prazosin)

- blocanţi de Angiotensină (Losartan)
- antiendotelinele (anti ET-1- Bosentan)

ISMN administrat separat ar putea fi la fel de eficace ca şi Propranololul în prevenirea hemoragiei, dar, spre deosebire de Propranolol, nu ameliorează supravieţuirea în profilaxia primară. Această medicaţie se poate administra la cei cu contraindicaţii la beta-blocante. Doza începe de la 20 mg seara la culcare şi ajunge la 20-40 mg de două ori pe zi. La început, cefaleea şi hipotensiunea ortostatică pot fi o problemă, dar se rezolvă în 3-4 zile şi sunt bine tolerate dacă primele doze se administrează seara la culcare [44]. **Clonidina** şi **Prazosinul** (mai ales) scad mult presiunea portală şi pot reprezenta o altă alternativă; totuşi, administrarea lor duce la scăderea masivă a tensiunii arteriale şi la alterarea funcţiei renale.

Tratamentul combinat

Se bazează pe asocierea vasoconstrictoarelor cu vasodilatatoarele, prevenindu-se astfel efectele adverse ale vasodilatatoarelor, amplificând scăderea presiunii portale prin scăderea fluxului sanguin obţinută prin vasoconstrictoare. Combinaţiile ce duc la scăderea gradientului presional venos hepatic (HVPG) sunt: Vasopresină + Nitroglicerină în hemoragia variceală sau Propranolol/Nadolol + Prazosin (încă în studiu).

Efectul hipotensor portal al Propranololului/Nadololului este semnificativ când se asociază ISMN.

După ajustarea dozei de beta-blocant, ISMN se începe de la 20 mg/zi la culcare şi se creşte doza progresiv până la cea de întreţinere de 40-80 mg/zi. S-a arătat că această combinaţie are o eficacitate clinică mai mare decât în cazul monoterapiei cu beta-blocante în profilaxia primei hemoragii şi este superioară scleroterapiei în prevenirea recurenţelor hemoragice [45].

Nadolol/Propranolol + ISMN este mai eficace decât banding-ul; asocierea lor cu Prazosin are efect şi mai bun, dar nu aşa de bine tolerat.

Managementul hemoragiei digestive

Principii de profilaxie a primei hemoragii

- trebuie prescrise beta-blocantele în cazul afectării hepatice severe şi prezenţei varicelor mari cu semne roşii la endoscopie;
- scleroterapia endoscopică nu se efectuează în scopul prevenirii primei hemoragii;
- banding-ul endoscopic poate fi realizat pentru a preveni prima hemoragie la pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţă la beta-blocante;
- şuntul portocav (folosit acum 30 ani în acest scop) are risc de encefalopatie hepatică;

Tratamentul hemoragiei digestive (primul episod)

Tratamentul în urgenţă include pe cel al hemoragiei acute propriu-zis şi cel din primele 5 zile după acest episod hemoragic. În această perioadă critică, riscul hemoragic este crescut (30-55%).

În prima etapă, orice hemoragie care survine la un bolnav cu hipertensiune portal este o urgenţă şi necesită transfer într-o unitate specializată. Măsurile principale necesare sunt:

- corectarea hipovolemiei;
- diagnosticul precis al cauzei hemoragiei, prin endoscopie în primele 6 ore;
- oprirea rapidă a hemoragiei prin tratament specific;
- prevenirea recidivei precoce;
- prevenirea complicaţiilor hemoragiei (encefalopatia hepatică, infecţia);
- prevenirea deteriorării funcţiei hepatice.

Primele gesturi constau în montarea a două căi venoase pentru perfuzia cu soluţii macromoleculare în cazul semnelor de şoc hipovolemic apoi pentru transfuzia de sânge izogrup izoRh; nu trebuie abuzat de transfuzie din cauza riscului agravării hipertensiunii portale.

Transfuzia

Înlocuirea optimă a volumului sanguin rămâne controversată. După modelul hemoragiei variceale la animale, restabilirea tensiunii arteriale la normal cu transfuzie imediată duce la risc

hemoragic suplimentar. Este suficientă o singură transfuzie până când Hb are valoarea de 9-10 g%, iar presiunea în atriul drept este 4-8 mmHg; este necesară suplimentarea de lichide în prezenţa oliguriei. Transfuzia masivă poate altera statusul hemodinamic, ducând la trombocitopenie, fiind necesară plasma proaspătă congelată (FFP, PPC) şi masa trombocitară. Este rezonabilă administrarea de 2 unităţi de FFP după fiecare 4 unităţi de sânge şi când timpul de protrombină este prelungit peste 20 secunde; crioprecipitatul este indicat când fibrinogenul este mai mic de 2 g/l. Transfuzia cu plachete este necesară pentru ameliorarea hemostazei primare şi se administrează când numărul de trombocite este mai mic sau egal cu 50000/mmc. La cei cu splenomegalie numărul de trombocite poate să nu se modifice mult după transfuzie. Este de rutină administrarea de vitamină K intravenos la cirotici, dar nu mai mult de 3 doze a 10 mg. Mulţi bolnavi au tendinţă la fibrinoliză; transfuzia de peste 15 unităţi de sânge duce la prelungirea PT şi a PTT la normali, în schimb la cirotici aceste modificări apar la volume mai mici de sânge transfuzat.Trebuie să se asigure o bună **oxigenare**; se fac apoi **recoltări urinare şi din lichidul de ascită, în mod sistematic**.

Antibioterapia

Aceasta este justificată şi trebuie începută chiar înainte de endoscopie şi continuată în timpul perioadei de risc de recidivă a hemoragiei. Se poate propune o antibioterapie profilactică pe tot parcursul internării cu Fluoroquinolone (Norfloxacina 400-800 mg/zi po sau iv) cel puţin 5 zile. Este rar necesar un cateter central, ca şi sondarea urinară, care se evită.

Profilaxia cu antibiotice crşte rata supravieţuirii la 54% (Bernard 1999).

Endoscopia efectuată la un bolnav reanimat corect va avea scop diagnostic şi uneori terapeutic.

Ruptura varicelor eso-cardiale

Tratamentele intervenţionale

Cele două tehnici utilizate actualmente în urgenţă sunt **scleroza** şi **ligatura varicelor**. Rezultatele sunt promiţătoare, dar tehnica este mai rar folosită. Agentul sclerozant cel mai folosit (Franţa) este polidocanolul (1-2%-Aetoxisclerol). Trombina se foloseşte la fel de uşor ca polidocanolul; avantajul său constă în ocluzia rapidă a varicelor şi absenţa ulceraţiei mucoase după injectare. Costul său este în schimb mare, iar riscul transmiterii agenţilor infecţioşi trebuie evaluat deoarece trombina este de origine umană sau bovină. Recent s-a introdus uleiul de fibrină (Tissucol), mai eficace în profilaxia unei noi hemoragii. Alţi agenţi sclerozanţi sunt: tetradecil-sulfat de Na, moruat de Na [46]. **Complicaţiile** scleroterapiei, care poate fi letală în 3% din cazuri, sunt: disfagia, ulcerele, stenoza esofagiană (10% după 6 şedinţe), perforaţia esofagiană, recidiva hemoragică (10%, Donovan), sepsisul, tromboza venei porte. **Ligatura elastică (banding)** se realizează cu un dispozitiv ce necesită reintroducerea endoscopică odată cu fiecare montare a elasticului sau cu un sistem de ligaturi multiple simultane. Avantajul primei variante este costul mic, dar inconvenientul constă în necesitatea reintroducerilor succesive, cu preţul riscului de lezare şi perforare. Procedura este costisitoare; complicaţiile sunt mai puţine faţă de scleroterapie, iar ulcerele eventuale sângerează foarte rar; nu este adecvată pentru varicele gastrice; şedinţele se fac la fiecare 2 săptămâni, fiind necesare 3-5 şedinţe cu 5-7 benzi. În practică, în caz de eşec al tratamentului endoscopic, se poate încerca hemostaza locală cu sonda Sengstaken-Blackmore, dar aceasta este greu tolerată de copii; are un triplu lumen, din care 2 elemente constau în balonaşe (gastric şi esofagian); se umflă balonaşul G cu 25-100 cc aer, apoi cel E, la o presiune de 30-40 mmHg la copil (la adult 40-60 mmHg), folosind presiunea minimă eficace. Se aspiră conţinutul gastric prin al treilea lumen; un alt tub subţire se introduce în esofag, proximal de balonaş, pentru a aspira secreţiile. La adulţi se foloseşte tubul Linton-Nachlas (balonul G are capacitate de 600 cc). La 12-24 ore se decomprimă balonaşul E şi se introduce ser fiziologic 0,45%. Dacă hemoragia continuă, balonul se menţine 6-8 ore. După încetarea hemoragiei sonda se lasă pe loc încă 24 ore pentru o eventuală reintervenţie. Spălătura gastrică durează 20-30 minute, până ce soluţia evacuată este clară; lichidul se introduce lent şi se aspiră blând. Evacuarea sângelui calmează greaţa şi previne vărsătura. În această etapă de tratament al hemoragiei variceale este necesară recoltarea de

sânge pentru monitorizarea hematocritului, umnărului de trombocite, TQ, fibrinogenului, TH, TC, TGP, ionilor, glicemiei.

Tratament medicamentos

Scopul tratamentului medicamentos în hemoragia variceală acută este de a scade fluxul sanguin şi de a scade presiunea intravariceală la nivelul locului hemoragiei. Se pot folosi diverse medicaţii singure sau asociate unei tehnici endoscopice. În acest caz, se administrează fie înainte de endoscopie, fie în momentul ei, şi se menţin 2-5 zile pentru a scade riscul recidivei hemoragice precoce.

Agenţii vasoactivi (monoterapie)

Vasopresina administrată intraarterial sau intravenos, nu scade mortalitatea şi este mai puţin folosită datorită efectelor secundare (vasoconstricţie periferică), pentru care s-a tentat diminuarea dozei folosind asocierea cu derivaţi nitraţi. Doza vasoconstrictoare este de 20 UI iv în 100 ml dextroză 5% în 10 minute sau în PEV 0,4 UI/min, 2 ore. Asociată cu derivaţi nitraţi – Nitroglicerina iv 40 µg/min + Vasopresină 0,4 UI/min – scade hemoragia, dar nu şi mortalitatea; Nitroglicerina scade presiunea în vena portă şi atenuează vasoconstricţia sistemică indusă de Vasopresină. Reacţii adverse: colici abdominale (prin ischemie), paloare facială, vasoconstricţie coronariană, insuficienţă renală acută, hiponatremie, scăderea fluxului arterial hepatic [47].

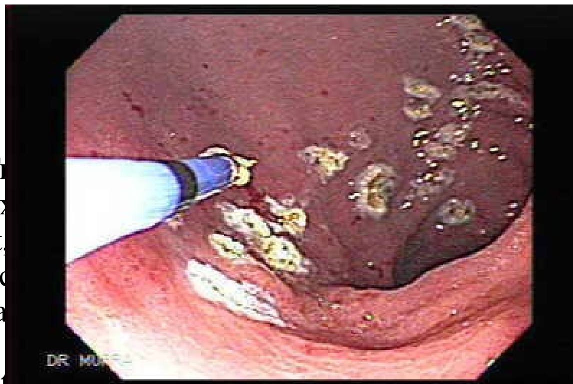
Terlipresina (Glypressin) este mai eficace în controlul hemoragiei şi este la fel de eficientă ca şi tamponamentul esofagian, ca Octreotidul sau Somatostatinul – alte molecule utilizate – efectele secundare fiind mai mici totuşi la Octreotid. Este analog sintetic al Vasopresinei, cu viaţă mai lungă, având deci un efect mai îndelungat în doză de 2 mg iv la 4 ore, mult mai bine tolerată, fără pericol de fibrinoliză. După obţinerea hemostazei se administrează 5 zile în doze mici (1 mg la 4 ore) pentru a preveni recidiva precoce. Este folosită cu succes în gastropatia din hipertensiunea portală şi în prevenirea recurenţei hemoragice precoce după scleroterapie, precum şi în ambulator, până la sosirea la spital. Acest lucru subliniază avantajul unic al acestui medicament, ce nu necesită echipament sau personal sofisticat şi care se administrează rapid în urgenţă. Se poate de asemenea asocia cu Nitroglicerină (Vacher, 1996). Nici un studiu nu a comparat Terlipresina cu scleroterapia sau ligatura. **Somatostatinul (SS)** a fost comparat cu scleroterapia, tamponamentul esofagian şi cu Terlipresina, având o eficacitate identică; faţă de Vasopresină are o acţiune superioară. Nu a fost comparat cu ligatura. Odată ce Somatostatinul pare a fi alternativa eficace şi sigură faţă de endoscopie, nu este un tratament definitiv, iar cel endoscopic sau cel cu Propranolol trebuie considerat ulterior din cauza riscului de recidive. **Octreotidul (O)** este de asemenea eficient ca şi tamponamentul esofagian, Vasopresina sau Terlipresina asociate derivaţilor nitraţi, ca şi scleroterapia în controlul hemoragiei iniţiale, dar fără superioritate în ceea ce priveşte supravieţuirea [47], [48].

Tabel 6. Tratamentul hemoragiei digestive cu agenţi vasoactivi

Tratament	Doză	Bolus	Precauţii
Terlipresina (TP)	1 – 2 mg iv	4 ore	contraindicată în antecedente ischemice
Somatostatin (SS)	250 µg/oră, sau 6 mg/zi în PEV cu seringa electrică	înainte de PEV şi endoscopie	a nu se opri între perfuzii
Octreotid (O)	25 µg/oră sau 600 µg/zi în PEV cu seringa electrică	-	-

Ruptura varicelor gastrice şi gastropatia portal-hipertensivă

Atitudinea terapeutică se referă la sclerozarea varicelor cu produse acrilice; numai formele severe de gastropatie pot fi responsabile de o sângerare abundentă, iar tratamentul nu este încă bine stabilit. Se poate propune un tratament cu agenţi vasoactivi şi, în absenţa insuficienţei hepato-celulare severe, un TIPS sau şunt chirurgical.





te

Tr

Ex ... di ... În mod cert ... ra ... nii pacienţi c ... i ... că betabloca ... re ... la scăderea ... re ... ru confirmat de un studiu mare randomizat, controlat (Perez-Ayuso şi colab) [49].

Somatostatinul şi Octreotidul_(analog) pot fi de asemenea eficace în GPH (137,138). Trei studii au arătat că Somatostatinul reduce mult perfuzia gastrică în GPH. Acelaşi lucru s-a constatat la modelele animale, cu administrarea Octreotidului în prevenirea GPH la şoarecii trataţi cu tetraclorură de carbon (CCl_4) [50] şi pentru reducerea fluxului gastric la şoareci cu HTP indusă de ligatura VP. Kouroumalis şi colab. În [51] s-a arătat că Somatostatinul poate fi eficace în hemoragia acută prin GPH. În acest studiu necontrolat, 26 pacienţi cu hemoragie severă prin GPH au fost trataţi cu Octreotid sau Somatostatin iar sângerarea s-a oprit la toţi pacienţii.

Totuşi, 3 pacienţi au mai avut hemoragii suplimentare în spital iar unul dintre aceştia a necesitat gastrectomie totală din cauza continuării hemoragiei.

Vasopresina şi Glipresina duc la reducerea fluxului gastric sanguin dar cu preţul scăderii oxigenării mucoasei [14]. Totuşi, rolul acestora în tratamentul GPH sângerande nu a fost evaluat.

Estrogenul şi progesteronul au fost raportate anectodic că ar reduce sângerarea în GPH. La animalele cu HTP Panes şi colab. au arătat că administrarea acestora duce la reducerea fluxului gastric sanguin şi a PP, sugerând că pot fi utile în prevenirea sau reducerea GPH [15].

Şunturile portocave s-au folosit ca metodă chirurgicală de control al hemoragiei prin GPH. Un studiu pe 12 pacienţi urmăriţi 6 ani după realizarea şuntului pentru GPH sângerandă a arătat că toţi au avut rezoluţie completă a GPH, fără decese operatorii, şi numai un pacient a dezvoltat encefalopatie [52]. Soin şi colab. a studiat 8 pacienţi fără episoade suplimentare de hemoragie după SSR (şunt spleno-renal). TIPS este de asemenea folosit în tratamentul GPH. Sezai şi colab au arătat că trăsăturile endoscopice ale GPH au fost dramatic reduse după TIPS. Într-un studiu similar, ameliorarea GPH s-a observat la 90% din cazurile cu TIPS pentru hemoragie variceală sau ascită [11].

Esofagectomia şi gastrectomia totală s-au efectuat la cei cu hemoragie necontrolată prin GPH şi varice (Hirao, 1997).

Transplantul hepatic rezolvă în ultimă instanţă HTP şi tratează deci şi GPH. Rebamipidul, care inhibă funcţia oxidativă şi de adeziune neutrofilică, a fost descris ca reductor al incidenţei leziunilor GPH-like ce apar după embolizarea arterială în cazul carcinomului hepatocelular [53], [54], [13].

Tabel 7. Opţiuni terapeutice pentru GPH şi sdr. GAVE (din Gut 2001; 49: 866-872,decembrie, Burak K W, Lee S, Beck PL-Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome

OPŢIUNI TERAPEUTICE PENTRU GPH şi GAVE	
Tratament	**Eficacitate clinică**
Gastropatia portal-hipertensivă (GPH)	
- Propranolol	- -probabilă
- SS + Octreotid	- probabilă
- Shunt portocav	- probabilă
- TIPS	- probabilă
- Rebamide	- posibilă
- antiH2, PPI, Sucralfat	- nu
- Vasopresina	- neclară
- Estrogeni, progesteron	- neclară
- Transplant hepatic	- sigură
GAVE	
- antrectomie, gastrectomie	- deces
- coagulare laser	- probabil
- antiH2, PPI	- nu
- hormoni	- probabil
- Acid tranexamic	- posibil
- Octreotid	- posibil

Colopatia hipertensivă şi varicele colorectale

Tratamentul de elecţie nu a fost încă definit în acest caz; tratamentul de primă intenţie al varicelor colorectale este scleroterapia sau ligatura. În absenţa insuficienţei hepato-celulare severe se propun TIPS sau şuntul chirurgical.

Hemoragia prin hipertensiune portală necesită spitalizare de urgenţă. Tratamentele cu agenţi vasoactivi administrate precoce permit reducerea hemoragiei înaintea efectuării endoscopiei şi ameliorarea eficacităţii tratamentului endoscopic. În hemoragia persistentă scleroterapia este mai uşor de realizat. Când hemoragia se opreşte este preferată ligatura cu benzi elastice. Continuarea tratamentului vasoactiv încă 5 zile după hemoragia iniţială permite scăderea riscului recidivei hemoragice precoce. În absenţa unui endoscopist experimentat, tratamentul vasoactiv singur este eficac. Prevenţia secundară trebuie începută după cele 5 zile critice, de preferat prin ligatură sau beta-blocante [28].

Prevenirea recidivei rupturii varicelor esofagiene

Tratamente de primă intenţie

1. Agenţii beta-blocanţi

De la primul studiu al lui Lebrec (1980) au fost publicate 12 studii controlate, comparând administrarea unui beta-blocant cu absenţa tratamentului sau cu placebo. S-a folosit Propranololul, Propranolol retard sau Nadolol, în doze ce scădeau frecvenţa cardiacă de la 20 la 25%. Ultimul studiu a arătat că tratamentul cu beta-blocante scade riscul hemoragic de la 63% la 45% şi mortalitatea, de la 33% la 26%. Contraindicaţiile sunt reprezentate de tulburările de conducere cardiacă (bloc atrio-ventricular grad II, III), angina Prinzmetal, insuficienţa cardiacă necontrolată, tulburările circulatorii periferice, astmul bronşic şi pneumopatiile cronice obstructive, diabetul. Stadiul de gravitate a fost Child A sau B. Beta-blocantele par să fie bune şi în stadiul Child C. Sunt de asemenea eficace şi în prevenţia rupturii varicelor gastrice şi a hemoragiei prin gastropatie.

2. Tratamentele endoscopice

Scleroterapia scade riscul recidivei la 38% şi mortalitatea la 23%. Eradicarea varicelor esofagiene necesită 4-6 şedinţe apoi supraveghere regulată. O injectare pe săptămână pare a fi optimă; cu cât volumul injectat este mai mare, eficacitatea scade datorită complicaţiilor locale. Complicaţiile minore, tranzitorii, sunt: durerile retrosternale, disfagia, decalajul termic (0-90%). Complicaţiile grave (0-29%) sunt: ulcere profunde hemoragice, mediastinita. Frecvenţa stenozelor esofagiene creşte cu timpul şi cu numărul de şedinţe. Complicaţiile tardive şi excepţionale sunt: scleroza pereţilor vasculari din sistemul port, carcinomul epidermoid esofagian. Pentru a preveni ulceraţiile grave se administrează inhibitori ai precipitării substanţelor sclerozante. Antibioticele nu sunt recomandate.

Ligatura elastică constă în plasarea unui elastic în jurul unor varice aspirate. Sistemele actuale permit montarea succesivă a 5-6 elasticuri, fără a reintroduce de fiecare dată endoscopul. Incidenţa complicaţiilor este mai mică; ulcerele superficiale, durerile retrosternale sau disfagia tranzitorie pot apare, dar stenozele sunt rare şi perforaţia nu apare. Ligaturarea a devenit tehnica de elecţie în prevenirea recidivelor hemoragice prin ruptura varicelor esofagiene.

Tratamente de a doua intenţie

Sunt cele mai eficace în prevenirea recidivei rupturii varicelor esofagiene, dar au o morbiditate mai mare. Sunt de urmat acolo unde tratamentele de primă intenţie au eşuat.

1. TIPS (şunt intrahepatic porto-sistemic)

Actualmente, şunturile care menţin continuitatea circulaţiei intrahepatice şi venoase portale, decomprimând sinusoidele, sunt: şuntul mezocav, portocav şi TIPS.

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) este un nou tratament intervenţional. Scopul său este de a crea un spaţiu pentru fluxul sanguin din vena portă spre vena hepatică, decomprimând astfel sistemul venos port. Deşi tehnica poate varia, principiile de bază aplicate de radiologii intervenţionişti sunt similare. Constă din practicarea pe cale transcutană a unei comunicări intrahepatice între ramul drept al venei porte (mai frecvent) şi vena hepatică dreaptă; această comunicare, dilatată printr-un balon de angioplastie, este menţinută printr-o proteză expansibilă. Acest tip de şunt a fost introdus în practică în 1988 şi a fost acceptat în multe ţări, în ciuda lipsei studiilor comparative cu tratamentele convenţionale. Acesta funcţionează ca şi şunturile chirurgicale; există totuşi multe diferenţe între acestea din urmă şi TIPS. În primul rând, mortalitatea prin TIPS este de aproximativ 1%, faţă de 3-15% pentru şuntul chirurgical. În al doilea rând, invazivitatea TIPS este mai mică şi îşi justifică utilizarea şi la cei de peste 70 ani, iar în situaţii de urgenţă şi în stadiul Child C, antrenând scăderea medie a presiunii venoase portale de 50%. În al treilea rând, TIPS permite calibrarea în orice moment. Totuşi, are dezavantajul major al disfuncţiei (40-50%) ce necesită corecţie [55].

Indicaţiile TIPS:

- **Absolute**: controlul hemoragiei variceale acute refractare (la care tratamentul medical şi endoscopic a eşuat sau are reacţii adverse); controlul hemoragiei variceale recurente la un candidat pentru transplant hepatic; controlul hemoragiei variceale refractare la cirotici.
- **Relative**: ascită refractară la tratamentul medical; hidrotorax hepatic refractar; sindromul Budd-Chiari; boală venoocluzivă; hipersplenism.
- **Nedovedite**: sindromul hepato-renel; hemoragia prin gastropatia portală; tratament iniţial pentru hemoragia acută; prevenirea hemoragiei iniţiale; sindromul hepato-pulmonar.
- **Neindicat**: profilaxia hemoragiei înainte de transplant.

Contraindicaţiile TIPS:

- **Absolute:** polichistoza hepatică; neoplasmul hepatic; abcesul hepatic; colangita; coagulopatie severă; insuficienţa cardiacă dreaptă; hipertensiunea pulmonară primară; insuficienţa hepatică severă; cavernomul portal.
- **Relative:** anomalii anatomice ale venei cave; tromboza venei porte sau obstrucţia venei porte; encefalopatia hepatică severă; sepsis; obstrucţii biliare.

În general, TIPS este indicat când este necesară decomprimarea portală pentru a trata complicaţiile; cea mai frecventă indicaţie este hemoragia necontrolabilă prin varice esofagiene rupte. Avantajul faţă de şunturile chirurgicale constă în morbiditatea şi mortalitatea scăzută.

Complicaţiile TIPS:

- legate de accesul venos jugular: hematom cervical; puncţia carotidei.
- legate de accesul venos hepatic sau de venografie: aritmie cardiacă; perforarea capsulei hepatice.
- legate de puncţia parenchimului hepatic: fistula biliară; colangită; lezarea arterei hepatice; hemoragie.
- legate de plasarea stent-ului: tromboza venei porte; malpoziţionare; hemoliză (prin microtraume).
- legate de şuntul portosistemic: encefalopatia hepatică; insuficienţa hepatică.
- altele: ocluzie/stenoză; tromboembolism; infecţia şuntului; nefropatie la substanţa de contrast; edemul pulmonar acut sau hipertensiune pulmonară; iradiere; infarct miocardic; dificultăţi în realizarea unui transplant.

Tratamentul chirurgical

În ciroze se aplică numai dacă nu este posibil transplantul hepatic. Se practică de obicei şuntul spleno-renal şi şuntul mezocav (începând cu 6 ani, constând din anastomoza venei mezenterice superioare cu vena cavă inferioară şi cu interpunerea unui segment din vena jugulară).

Motivul efectuării şuntului porto-sistemic chiar în condiţiile unui control bun endoscopic al hemoragiei variceale constă în încrederea în tehnică şi în experienţa chirurgilor. Şuntul porto-sistemic la pacienţii bine selectaţi este o alternativă faţă de tratamentul endoscopic pentru că procedura chirurgicală este mai bine tolerată, cu complicaţii mai puţine şi nu necesită reintervenţie. Şuntul porto-sistemic ameliorează creşterea şi statusul nutriţional [56], [57], [59]. Se preferă şuntul distal spleno-renal (DSRS) care se complică rar cu encefalopatie hepatică şi nu necesită splenectomie. Există doar câteva cazuri cu şunt distal spleno-renal la copil din cauza riscului de tromboze pe anastomoze mici.

Şuntul porto-sistemic se consideră la copiii cu hemoragie variceală prin hipertensiune portală datorită trombozei venei porte extrahepatice idiopatică sau prin hipertensiune portală intrahepatică şi care nu sunt candidaţi imediaţi pentru transplantul hepatic [58], [59].

La ora actuală trebuie propus un procedeu de prevenire a recidivei hemoragiei variceale la toţi ciroticii cu hemoragie digestivă. De primă intenţie, acest tratament va consta fie în administrarea unui beta-blocant non-cardioselectiv, fie în tratament endoscopic. Ligatura elastică este tehnica cea mai eficace. Beta-blocanţii se administrează uşor, au toleranţă bună şi eficacitate comparativă cu scleroterapia. Asocierea beta-blocant-scleroterapie poate fi propusă de la început sa ca tratament de a doua intenţie.

În caz de recidive hemoragice se consideră fie combinaţia beta-blocant + tratament endoscopic sau TIPS sau anastomoză porto-cavă chirurgicală, ultimele două metode fiind rezervate pentru cei în stadiul Child A sau B, în aşteptarea transplantului (cazul TIPS) sau când tratamentul medical a eşuat. Hemoragia digestivă fiind un eveniment important în istoria naturală a cirozei, indicarea unui transplant hepatic va trebui luată în considerare în fiecare etapă de evoluţie. Studiul răspunsului circulator splanhnic la un agent farmacologic ar putea permite distingerea responderilor şi a non-responderilor la tratamentul medical, precum şi orientarea de la început spre un tratament endoscopic.

Managementul ascitei şi al sindromului hepato-renal

Tratamentul non-farmacologic

1. Repaus la pat - s-a demonstrat că ortostatismul duce la scăderea perfuziei renale şi la creşterea activităţii axei renină-angiotensină-aldosteron; trecerea din clinostatism în ortostatism duce la scăderea volemiei centrale, la alterarea mecanismelor homeostatice, cu scăderea perfuziei (de 20 – 30%) organelor. Repaosul la pat favorizează acţiunea diureticelor de ansă.

2. Dieta hiposodată – se limitează consumul de Na^+ la 1 g /zi.

Conţinutul în NaCl (mg%) al alimentelor:

- mai mic de20: făină grâu; cacao; grăsimi animale; ulei; miere; lapte;
- 20-50: cartofi; carne; spanac; ciuperci; ouă;
- 50-100: peşte; morcovi; ceapă; portocale; legume;
- 100-200: lapte integral; banane; fructe uscate; mere;
- 250-500: somon; unt; peşte de apă sărată; creier de viţel; andive; paste; ciocolată;
- 500: brânză; parmezan.

Tratamentul farmacologic (după eşecul regimului) şi alte terapii

1. Tratamentul diuretic

În ciroza cu ascită, scăderea volumului efectiv şi a filtrării glomerulare duce la creşterea reabsorbţiei în tubul contort proximal; aceasta duce la scăderea volumului urinar ce ajunge în ansa Henle şi nefronul distal, în final realizându-se inhibarea reabsorbţiei tubulare de apa şi Na^+ şi la creşterea fluxului urinar; simultan, volumul plasmatic se concentrează şi se expandează [40]. Copiii la care Na^+ seric este normal, dar Na^+ urinar este mai mic de 15 mmol/zi necesită tratament diuretic (Willie, 1980). Pe ansa Henle acţionează diureticele de ansă – Furosemid, acid etacrinic (ETA), iar pe braţul ascendent – Bumetamid şi Muzolimina. Pe tubul contort distal acţionează tiazidele şi antikaliureticele (Spironolactona-antialdosteronic şi Amilorid, Triamteren, care nu sunt antialdosteronice). Fracţia de Na^+ excretată este de 5-11% pentru tiazide; 17-23% pentru ETA şi 15-30% pentru Furosemid [60].

Regulile pentru aplicarea tratamentului medical sunt:

- nu se vor prescrie doze mari de diuretice în prima fază, pentru a evita riscul de agravare a hipovolemiei;
- să nu se obţină o scădere a greutăţii cu mai mult de 1 kg/zi, dacă există ascită şi edeme sau mai mult de 300 g/zi, când există numai ascită;
- contraindicaţii: hemoragia digestivă superioară concomitentă, encefalopatia hepatică, insuficienţa hepatică gravă, vărsături sau diaree, ureea sanguină mai mare de 0,50g/l, Na^+ mai mic de 130 mEq/l; K^+ crescut sau scăzut;
- se preferă o schemă progresivă: un antialdosteronic (Spironolactonă) 2-3 mg/kg/zi în 2-3 prize, până la 100-200 mg/zi, apoi peste 3-4 zile se poate dubla doza la 400-600 mg/zi; în a opta zi se poate adăuga un tiazidic (Furosemid 1 mg/kg/zi sau 50-150 mg/zi sau ETA 50-150 mg/zi sau 1-4 mg/zi Bumetamid) [4].

2. Creşterea volumului circulant

Se realizează prin administrarea de albumină hiposodată 1g/kg intravenos apoi Furosemid 0,5-1 mg/kg iv.

Monitorizarea unor parametri clinico-biochimici previne instalarea efectelor adverse (Tabel 8).

Tabel 8. Monitorizarea parametrilor clinico-biochimici

Control	Frecvenţă
În spital	zilnic
- clinic: perimetrul abdominal; greutate; TA; puls, temperatură, diureză; aport lichide;	
- bioumoral: electroliţi, osmolaritate, uree, creatinină, acid uric;	x 2 / săptămână
Ambulator	
- clinic: greutatea (Kg);	zilnic
- bioumoral: electroliţi, uree, creatinină, acid uric	la 15 zile

Tratamentul ascitei refractare

Ascita refractară (AR) este o entitate controversată. În 1992, în cadrul întâlnirii Clubului Internaţional al Ascitei de la Viena, grupul de experţi a redefinit criteriile diagnostice ale ascitei refractare şi sindromului hepato-renal în ciroză. Concluziile au fost modificate la Conferinţa de Consens de la Chicago din 1994, publicate în 1996. Ascita refractară se defineşte ca ascită moderată sau în tensiune (grad 2-3) ce nu poate fi mobilizată (adică scăzută până la cel puţin gradul 1) sau care este recurentă precoce (reapare la grad 2-3 până la 4 săptămâni după paracenteză terapeutică) în ciuda terapiei farmacologice utilizate [61].

S-au descris următoarele subtipuri de ascită refractară:

1. **Ascite diuretic-rezistente** – nu pot fi mobilizate sau recurenţele nu pot fi prevenite pentru că nu răspund la restricţia de Na^+ şi la Spironolactonă 400 mg/zi + Furosemid 150 mg/zi.

2. Ascite diuretic netratabile – nu pot fi mobilizate sau prezintă recurenţe recente ce nu pot fi prevenite datorită complicaţiilor induse de diuretice (encefalopatie hepatică, insuficienţă renală), care exclud utilizarea unei doze de diuretic efectivă. Apariţia peritonitei bacteriene spontane (PBS) duce la rezistenţa la diuretice. Cazurile cu hipoalbuminemie importantă, cu edeme şi hiperaldosteronism secundar răspund greu la diuretice. Se administrează albumină umană desodată. Hiponatremia de diluţie determină de asemenea rezistenţa la diuretice, iar restricţia de lichide ameliorează efectele diureticelor. Recent s-au găsit medicamente ce cresc selectiv excreţia apei:

- antagonişti ai receptorilor V_2 ai arginin-vasopresinei (RV_2), care antagonizează selectiv efectul de reţinere a apei al arginin-vasopresinei în tubul colector;

- antagonişti K-opioizi selectivi care îmbină eliberarea arginin-vasopresinei din neurohipofiză, cu efect tubular direct.

Aceste medicamente cresc fluxul urinar în funcţie de doză şi cresc excreţia apei libere la animalele normale şi oamenii sănătoşi. Aceste efecte sunt diferite de cele ale diureticelor clasice pentru că la creşterea volumului urinar asociază doar modificări discrete ale excreţiei de Na^+. Ambele grupe cresc selectiv excreţia apei, oferind o nouă perspectivă pentru tratamentul retenţiei de apă şi al hiponatremiei de diluţie la ciroticii cu ascită. În ciroza cu sindrom citolitic sau colestatic diureticele se administrează după ameliorarea acestor sindroame [62].

1. Paracenteza **-** această metodă de tratament se aplică numai în caz de discomfort extrem sau când apar probleme respiratorii, având risc de scădere brutală a volumului intravascular efectiv. Combinarea ei cu albumina intravenos nu va duce la alterări ale funcţiei hepato-renale sau cardiace. Eliminarea totală a ascitei la prima şedinţă urmată de 8 g albumină/litru de ascită evacuată este mai sigură şi se preferă şuntului peritoneo-venos [63], [64].

2. Ultrafiltrarea - propusă de Lai în 1991, prevede evacuarea continuă a lichidului ascitic, filtrarea prin membrană hemodializantă şi reinjectarea intravenoasă a lichidului concentrat şi îmbogăţit cu proteine. Prezintă uneori risc de hipervolemie cu ruptura varicelor, tulburări de coagulare şi infecţie.

3. Şuntul peritoneo-jugular Le Veen - acest procedeu se indică la pacienţii care nu acceptă paracenteza; permite reexpansionarea compartimentului vascular şi corectează tulburările hemodinamice şi hormonale. Complicaţiile sale constau în 30% din cazuri în obstrucţie, infecţie, coagulopatie, mai ales la copii. Echografia Doppler sau scintigrafia cu Tc^{99m} în peritoneu poate evalua obstrucţia; s-a propus introducerea unei punţi de Titan, de 3 cm, în extremitatea venoasă a cateterului, care ar preveni tromboza. Complicaţiile precoce – de obicei prevenite cu antibiotice, cardiotonice şi sclerozarea varicelor esofagiene – sunt: sepsisul, peritonita bacteriană, coagularea intravasculară diseminată (se tratează cu acid acetilsalicilic, Dipiridamol), edem pulmonar acut, ruptura varicelor esofagiene.

Practic, pentru ascita masivă, cele mai sigure proceduri sunt paracenteza şi administrarea de plasmă sau albumină intravenos.

4. Şuntul intrahepatic porto-sistemic (TIPS)

TIPS controlează cel mai bine ascita refractară faţă de paracentezele repetate, ameliorând supravieţuirea fără transplant hepatic. Acest şunt scade ascita datorită scăderii activităţii sistemului

renină-angiotensină-aldosteron şi a tonusului simpatic, ameliorând funcţia renală la 7 zile. De asemenea, scade presiunea din sistemul sinusoidelor intrahepatice şi scade producţia de limfă hepatică. La Freiburg şi Munchen s-a efectuat un studiu randomizat care a comparat eficacitatea paracentezei cu TIPS pentru ascita refractară sau ascita recurentă. La evaluarea după 6 luni, 79% din TIPS-uri aveau ascită zero, iar 24% paracenteze aveau ascită zero, creşterea ratei filtrării glomerulare şi a excreţiei urinare a Na^+. Supravieţuirea fără transplant hepatic a fost de 69% pentru bolnavii la care s-a practicat TIPS şi 58% pentru cei cu paracenteză. Factorii care pot agrava evoluţia după TIPS sunt: encefalopatie hepatică mai mare de gradul 2, tromboza venei porte şi bilirubina serică mai mare de 3 mg%, creatinina serică mai mare de 2 mg%. Factorii asociaţi cu scăderea supravieţuirii sunt: creştrea bilirubinei, a creatininei, a TGP, scăderea TQ, encefalopatia hepatică, efectuarea TIPS în urgenţă. TIPS nu se propune pentru stadiul Child C.

Parametrii predictivi cu cea mai mare valoare pentru aprecierea riscului de apariţie a ascitei refractare şi a sindromului hepato-renal sunt:

- clearance-ul creatininei;
- diureza;
- tensiunea arterială;
- Na^+ urinar, dar şi indicele de protrombină; albumina serică; proteinele ascitice; starea de nutriţie; valoarea Hb; dimensiunile ficatului.

Trimestrial se monitorizează:

- gradul ascitei, edemelor şi starea de nutriţie;
- mărimea ficatului şi splinei;
- tensiunea arterială.

Semestrial se vor monitoriza:

- albuminele serice;
- indicele de protrombină;
- bilirubina; hemoglobina; Na^+ seric şi urinar;
- ureea şi creatinina.

Tratamentul sindromului hepato-renal

Insuficienţa renală din cursul cirozei poate fi legată de nefropatia primitivă sau necroza tubulară acută prin hemoragie sau infecţie. Funcţia renală scade prin reducerea fluxului plasmatic renal şi alterarea perfuziei renale. Sindromul hepato-renal este asociat cu un prognostic sever şi necesită invariabil transplant hepatic. Iwatsuki (1973) a arătat că Ciclosporina A atacă rinichiul după transplant. TIPS ameliorează funcţia renală, dar la mulţi pacienţi nu este indicat datorită insuficienţei hepatice severe, recomandându-se PEV cu doze mici de Dopamină 2,5-5 µg/kg/minut, dar beneficiul este de numai 5%, astfel încât se va opri medicaţia în 24 ore dacă nu creşte diureza.

În general, se recomandă:

- restricţie de lichide şi de $Na^{+;}$
- corectarea dezechilibrelor acido-bazice;
- corectarea anemiei;
- tratamentul encefalopatiei hepatice;
- tratamentul infecţiei;
- plasmă proaspătă sau şunt peritoneo-venos sau hemodializă (utilă în aşteptarea transplantului hepatic).

Strategiile recente corectează vasodilataţia periferică cu Ornipressin (8-ornitin-vasopresină) (cu sau fără expandare volemică) sau urmăresc ameliorarea cu responsivitatea la vasoconstrictoare (Octreotid + Midodrine). Ornipressin scade activitatea simpatică şi a sistemului renină-angiotensină, precum şi nivelele de factor antinatriuretic (ANF) – Lenz, 1991. La copil se poate administra, cu mici rezerve.

În sindromul hepato-renal tip 1, ce nu au răspuns la albumină şi Dopamină, se aşteaptă un răspuns mai târziu la Ornipressin 6 UI/oră, timp de 5-27 zile. Această variantă este o „punte" spre transplantul hepatic. Rolul TIPS în prevenirea sindromului hepato-renal nu a fost demonstrat (Rossle) [61].

Managementul peritonitei bacteriene spontane

Peritonita bacteriană spontană (PBS) este o complicaţie severă a cirozei cu ascită, caracterizată prin infectarea spontană a lichidului de ascită ce apare în absenţa oricărei infecţii sau perforări a organelor abdominale. Germenii implicaţi frecvent sunt bacteriile gram negative din flora intestinală (mai ales Escherichia coli) deşi bacteriile gram pozitive sunt tot mai mult izolate, mai ales în peritonita bacteriană spontană de spital. Tratamentul cu antibiotice trebuie iniţiat când numărul de PMN în lichidul de ascită depăşesc valoarea de 250/mmc şi înainte de sosirea rezultatelor de la laborator. Cefalosporinele de generaţia a III-a sunt de elecţie; Cefotaxima 2 g/zi este cea mai utilizată, fiind mai eficace decât Aztreonam sau combinaţia aminoglicozid + ampicilină. Antibioticul se menţine până la dispariţia semnelor de infecţie şi scăderea numărului de PMN la mai puţin de 250/mmc, deci 5-10 zile. Rezoluţia completă se obţine în 26 zile la mai mult de 90% din cazuri. Predictorul de supravieţuire este dezvoltarea insuficienţei renale în timpul infecţiei. Această insuficienţă renală este declanşată de afectarea circulaţiei renale cu activarea sistemului vasoconstrictor (RAA) care se dezvoltă în infecţie. Sunt implicaţi factorii vasodilatatori: IL, TNF, NO [65], [66]. Administrarea de 1,5 g/kg albumină în momentul diagnosticării şi de 1 g/kg 48 ore mai târziu ameliorează supravieţuirea. Prognosticul tardiv este sever, necesitând transplant hepatic odată ce bolnavul a depăşit peritonita bacteriană spontană. Recurenţele sunt frecvente şi constituie cauză majoră de deces.

Recomandări pentru tratamentul peritonitei bacteriene spontane (Rimola et al-Inf în Liv Dis-1999)

1. După diagnosticarea peritonitei bacteriene spontane (mai mult de 250 PMN/mmc în lichidul de ascită) se începe administrarea de Cefalosporină generaţia III – Cefotaxim 2 g/zi intravenos, în 2 prize, +/- Augmentin intravenos 40 mg/kg [67].
2. PEV cu albumină umană 1,5 g/kg apoi la 48 ore 1 g/kg.
3. Menţinerea antibioticului până la dispariţia semnelor de infecţie sau măcar 5-10 zile. Se face evaluarea zilnică a semnelor de infecţie şi o paracenteză pentru numărarea PMN; dacă acestea scad cu mai puţin de 25% se va suspiciona o peritonită secundară şi/sau bacterie rezistentă şi se va modifica tratamentul.
4. După rezolvarea infecţiei se administrează Norfloxacin 400 mg/zi per os, cronic.

Profilaxia peritonitei bacteriene spontane

Condiţiile asociate cu creşterea riscului de peritonită bacteriană spontană (primul sau alt episod) includ: hemoragia gastro-intestinală; scăderea concentraţiei proteinelor totale în lichidul de ascită; insuficienţa hepatică severă; creşterea bilirubinei; prelungirea TQ; istoric de peritonită bacteriană spontană. La aceşti bolnavi se administrează Norfloxacin sau Ciprofloxacin care va elimina aerobii gram negativi şi nu pe cei gram pozitivi (aerobi şi anaerobi). Alte variante sunt: Ofloxacin sau Ciprofloxacin + Augmentin intravenos.

Norfloxacin în cure lungi previne recurenţele peritonitei bacteriene spontane. Profilaxia cu Norfloxacin, Ciprofloxacin sau Biseptol este eficace în profilaxia primară în caz că nivelul proteinelor din lichidul ascitic este mai mic de 10-15 g/l.

Recomandări pentru prevenirea peritonitei bacteriene spontane

La bolnavii cu hemoragie digestivă superioară:
1. Norfloxacin 400 mg/zi în 2 prize, per os sau pe tub gastric, 7 zile.
2. Antibiotic pe cale sistemică: Ciprofloxacin sau Augmentin sau Ofloxacin.

Ascită şi episod anterior de peritonită bacteriană spontană:
1. Norfloxacin 400 mg/zi în 2 prize, per os, cronic.
2. Considerare transplant hepatic.

Ascită fără peritonită bacteriană spontană anterior:

1. Proteine totale în lichidul ascitic mai mari de 10 g/l: nu necesită profilaxie.
2. Proteine totale în lichidul ascitic mai mici de 10 g/l: nu există consens din punct de vedere al necesităţii profilaxiei.

În ultimii ani s-au izolat bacterii gram negative rezistente la quinolone.

Managementul encefalopatiei hepatice

Encefalopatia hepatică

Encefalopatia hepatică (EH) este un sindrom neuropsihic complex care apare în diferite situaţii clinice; manifestările variază de la anomalii subtile (decelate numai prin teste psihometrice) la comă profundă. Mecanismul implicat propus este creşterea tonusului sistemului receptor-GABA (neurotransmiţătorul inhibitor principal în creier); unitatea R-GABA are locusuri de recunoaştere GABA, dar şi locusuri pentru legarea barbituricelor şi a benzodiazepinelor. Legarea la acest receptor a unui ligand benzodiazepin-like (care nu este prezent în creierul omului sănătos) a fost sugerată ca factor important în patogenia encefalopatiei hepatice. În creierul animalelor cu insuficienţă hepatică fulminantă există un număr crescut de locusuri de legare GABA. La om, în encefalopatia hepatică, densitatea receptorilor pentru benzodiazepine este de 2-3 ori mai mare. Inhibiţia SNC din cadrul encefalopatiei hepatice se datorează „up-reglării" R-GABA. Pe această bază s-a sugerat folosirea antagoniştilor de receptori benzodiazepinici pentru a contracara creşterea tonusului receptorilor GABA (Flumazenil). Principalul obiectiv al tratamentului tuturor formelor de encefalopatie hepatică este normalizarea anomaliilor psihometrice, care se obţine prin detoxifierea amoniacului din organism şi ameliorarea statusului nutriţional. Deoarece encefalopatia hepatică nu apare spontan ci este produsă de un anumit eveniment, scopul iniţial este găsirea cauzei encefalopatiei hepatice şi eliminarea acesteia [68]. Cauzele principale ale encefalopatiei hepatice sunt: hemoragia digestivă, azotemia, infecţiile, aportul proteic excesiv, alcaloza hipopotasemică, hipoxia; 50% din cazuri sunt iatrogene (diuretice, analgezice, sedative, tranchilizante). Ciroticii pot face uşor encefalopatie hepatică pri infecţie, astfel încât tratamentul cu antibiotice cu spectru larg este indicat, chiar dacă focarul nu poate fi găsit în ciuda explorărilor. Un alt scop constă în reducerea nivelului amoniacului din lumenul intestinal şi normalizarea balanţei azotate, lucru realizat prin dietă şi curăţarea intestinului.

Măsuri dietetice

Deoarece proteinele sunt cele mai mari furnizoare de amoniac din dietă, iniţial s-a recomandat evitarea absolută a acestora; totuşi, acest lucru duce la un status catabolic, mai ales muscular. În practică se reduce aportul proteic la 30 g/zi timp de 3 zile când există encefalopatie hepatică acută, apoi se creşte cantitatea cu 10 g/zi în fiecare a treia zi până la 1 g/kg/zi. La cei cu intoleranţă la proteine se administrează aminoacizi ramificaţi care ameliorează balanţa azotată şi previn topirea musculară – Falkamin – ketoanalog de aminoacid esenţial ce nu creşte amoniacul arterial. Aminoacizii ramificaţi (AAR) au fost introduşi în tratamentul encefalopatiei hepatice pentru a contracara dezechilibrul aminoacizilor şi pentru a suprima formarea falşilor neurotransmiţători; sunt scindaţi în muşchi şi ţesutul adipos, stimulând sinteza proteică şi au efect protectiv astroglial. Studiile confirmă ameliorarea simptomelor psihomotorii în encefalopatia hepatică latentă, în special conducerea automobilelor.

Curăţarea intestinului

În afara eliminării cauzei de encefalopatie hepatică şi a dietei adecvate, scăderea amoniacului din lumenul intestinal este o parte a tratamentului în obţinerea balanţei azotate satisfăcătoare. Curăţarea intestinului cu lactuloză este acum privită ca standard de aur în tratamentul encefalopatiei hepatice. Tratamentul este oral, iar la comatoşi constă din clisme cu sirop de lactuloză; ca laxativ se foloseşte sulfatul de magneziu. Lactuloza (Bircher-1966) este „piatra de rezistenţă" în tratamentul encefalopatiei hepatice cronice; este un dizaharid sintetic căruia nu îi corespunde o dizaharidază intestinală, deci nu va fi absorbit ci numai scindat în intestinul gros de către bacterii la acizi graşi cu lanţ scurt (SCFA). Datorită efectului osmotic, acizii graşi cresc peristaltismul intestinal şi accelerează tranzitul, eliminând astfel materiile fecale cu azot. Doza este de 3 x 10 g până la 4 x 30 g pe zi în encefalopatia hepatică acută (oral sau intrarectal) cu obţinerea a două scaune pe zi. În encefalopatia hepatică severă se administrează oral şi intrarectal simultan,

cu toleranţă bună. Un plic conţine 6,08 g echivalent a 6 g lactuloză, suficient pentru prevenirea encefalopatiei hepatice şi în coma hepatică sau postoperator. Este contraindicată în galactozemia congenitală. Doza uzuală în encefalopatia porto-sistemică este de 3-5 plicuri de 3-4 ori pe zi; în constipaţie doza este de 1-2 plicuri pe zi sau 1-2 ml/kg/doză, maximum 30 ml/doză.

Antibioticele – cele neabsorbabile – utilizate în tratamentul encefalopatiei hepatice sunt Neomicina sulfat 50-100 mg/kg/zi pe sondă nazo-gastrică sau 0,5-4 g/zi oral sau clismă; Paromomicina; Colistin 5-15 mg/kg/zi; chiar dacă se absoarbe numai 1-3% din medicamentul respectiv, pot apare efecte ototoxice şi nefrotoxice, deci se recomandă cure foarte scurte. Metronidazolul este util pentru bacteriile gram negative, dar este un drog de rezervă pentru că are efect neurotoxic (ameţeli, cefalee, parestezii).

Benzoatul de sodiu se poate administra în aceste cazuri, eliminându-se ca hipurat urinar (Uribe-1988) combinat cu amoniacul.

S-a demonstrat o ameliorare clinică la 71% din cazurile ce au primit Flumazenil – antagonist al receptorilor benzodiazepinici. Acesta poate fi eficace în encefalopatia hepatică (în ceea ce priveşte ameliorarea clinică şi a ratei de supravieţuire) şi în encefalopatia hepatică asociată cu hemoragia digestivă. Efectul apare în primele 6 ore, iar lipsa răspunsului este semn de prognostic rău [69], [70].

Răpunsul la Flumazenil reprezintă un index prognostic al supravieţuirii pe termen scurt, permiţând recunoaşterea precoce a bolnavilor la care funcţia hepatică este mult influenţată negativ sau a afectării cerebrale ireversibile.

În tratamentul encefalopatiei hepatice nu trebuie uitate alte măsuri adjuvante şi de susţinere cum ar fi:

- Bromocriptina (agonist DOPA) şi preparatele de zinc-cofactor important în ciclul ureogenetic;
- alimentaţia parenterală cu glucoză 10% 7-9 mg/kg/minut;
- reechilibrare electrolitică;
- tratamentul accidentelor hemoragice cu: vitamină K 5-10 mg/doză iv; plasmă 10 ml/kg sau masă trombocitară;
- profilaxia ulcerului de stress cu antagonişti H_2 intravenos 1-2 mg/kg/doză (4 doze pe zi);
- tratamentul edemului cerebral cu Manitol 30% 0,5-1 g/kg/doză iv şi menţinerea p_{CO2} la 20-30 mmHg prin ventilaţie asistată;
- tratamentul sepsisului;
- intubaţie orotraheală cu ventilaţie artificială pentru stadiul III (p_{O2} să fie menţinută la 100-120%);
- monitorizarea: frecvenţei cardiace; tensiunii arteriale; EKG; presiuni parţiale de oxigen şi CO_2; presiune venoasă centrală; hemoleucograma; trombocitele; ionograma; ureea; creatinina; glicemia; PTT; PTTK; factori V, VII; produşi de degradare ai fibrinei; TGP; bilirubina; albuminele; fosfataza alcalină; amoniemia; examenul de urină.

Tratamente „eroice”: hemodializa sau dializa peritoneală; plasmafereza; hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat (pentru hepatita toxică sau cei propuşi pentru transplant).

Aceste tratamente se aplică în ultimă instanţă pentru salvarea vieţii pacientului, dar singurul eficient şi recunoscut este transplantul hepatic (care se poate indica atunci când valoarea factorului V este mai mic decât 20-30% normalul**).**

Tratamentul sindromului hepato-pulmonar

Transplantul hepatic

OLT este singura terapie eficace (dovedită) pentru SHP, lucru demonstrat de rezoluţia totală sau ameliorarea semnificativă a schimburilor gazoase postoperator la >85% din pacienţii raportaţi [42]. Totuşi, timpul necesar pentru ca hipoxemia arterială să se normalizeze după OLT este variabil şi poate depăşi 1 an. Mortalitatea creşte după transplant la cei cu SHP faţă de subiecţii fără SHP, fiind raportate complicaţii unice postoperatorii cum ar fi hipertensiunea pulmonară, hemoragii cerebrale metabolice şi

deoxigenarea imediată necesitând ventilaţie mecanică. Noi terapii cum ar fi poziţionarea capului (296) sau NO inhalat [71], [72] au fost introduse pentru a ameliora schimburile gazoase postoperatorii.

Pentru a optimiza supravieţuirea sunt necesare investigaţii suplimentare ţintite asupra managementului medical perioperator la pacienţii cu SHP. Observaţia faptului că SHP creşte mortalitatea iar prognosticul OLT se poate înrăutăţi în cazurile cu SHP sever a dus la creşterea priorităţii pentru OLT în SUA la pacienţii cu SHP şi hipoxemie semnificativă.

Suplimentarea cu oxigen

Deşi nu există date în ceea ce priveşte eficacitatea sau raportul cost-eficacitate, suplimentarea cu O_2 rămâne un ţel al terapiei la pacienţii cu SHP şi PaO_2<60 mmHg sau cu desaturare de oxigen indusă de efort. Acest lucru derivă din beneficiile dovedite ale oxigenoterapiei în alte boli pulmonare în care apare hipoxemia. Creşterea oxigenării arteriale ameliorează toleranţa la efort şi calitatea vieţii la pacienţii hipoxemici cu SHP. Deoarece oxigenul influenţează fluxul sanguin pulmonar iar hipoxemia afectează funcţia hepatocitului, suplimentarea cu oxigen este o opţiune terapeutică cu risc scăzut care poate avea beneficii importante.

TIPS

Tratamentul medical

Nu există tratament medical efectiv în SHP. Studii mici, necontrolate, au raportat o lipsă a eficacităţii prin utilizarea agenţilor simpatomimetici, somatostatinului, almitrinei, indometacinului şi plasmaferezei [73].

Tratamentul hipertensiunii porto-pulmonare (HPP)

Tratamentul nu este specific în HPP. Există o serie de opţiuni cum ar fi: anticoagulantele, vasodilatatoarele şi transplantul. Antagoniştii canalelor de calciu sunt de elecţie pentru pacienţii cu boala în clasa NYHA (New York Heart Association) II-Dihidropiridina-cu efecte benefice pe hemodinamica şi funcţia VD, cu creşterea supravieţuirii. Agenţii inotropi sunt o "punte" către transplant şi se indică la cazurile care nu răspund la tratamentul medical maximal. Transplantul pulmonar sau cord-pulmon au aproximativ aceeaşi eficacitate; este preferată prima variantă. În prezent sunt evaluaţi noi agenţi pentru tratamentul PPH: Sildenafil, Beraprost (per os)/Iloprost (inhalator), Bosentan [74].

Terapii de supleere hepatică

Terapia specifică antifibrozantă

Acest tratament este destul de limitat. Strategiile terapeutice actuale în fibroză constau în:

Agenţi antiinflamatori:

- tratament antiviral – Interferon alfa-2b;
- corticosteroizi – inhibă ARN mesager al colagenazei – Dunn 1979;
- prostaglandine;
- Colchicina – inhibă mişcarea transcelulară a colagenului; creşte producerea de colagenază; tratament limitat la copi;
- Interleukina-2.

Inhibitori ai activării celulei Ito:

- retinoizii (toxici);
- Interferon gamma (contraindicat la copil-interferă creşterea);
- Interferon alfa (creşte producerea colagenazei; eficient pe VHC);
- inhibitori ai prolin-hidroxilazei (HOE 077 – hidrolizează prolina după încorporarea în colagen);
- Lamivudina bine tolerată de copil în doză de 100 mg/zi, timp de 1-2 ani.

Stimulatori ai degradării fibrozei:

- lecitine polinesaturate;
- proteaze exogene şi stimulatori ai acestora;
- activatori ai genei colagenazei – IL-1; TNF alfa;

- activatori ai colagenazei – urokinaza, stromelizina.

Inactivatori de citokine:

- anticorpi anti TGF beta-1;
- inhibitori ai TGF beta-1;
- antagonişti ai receptorilor citokinelor;
- proteine de legare a citokinelor.

Tratamentul hepatoprotector

Hepatoprotectoarele sunt substanţe care previn sau amelioreazā necroza hepatocitarā. Ele sunt recomandate ca şi terapie clasicā în bolile hepatice cronice. În compoziţia lor intrā plante medicinale care pot fi recomandate şi la copil. Acţiunea antioxidantā a hepatoprotectoarelor moderne are la bazā conţinutul în glutation şi acid ascorbic (Argininā Sorbitol -perfuzabilā, Aspartat de Argininā 10% injectabil, Aspatofort, etc), silimarinā.

Tratamentul cu acizi biliari

Colestaza este un parametru de gravitate în bolile hepatice. Datoritā simptomelor deosebite (prurit, icter, sindrom de malabsorbţie) calitatea vieţii este perturbatā chiar în condiţiile aşteptārii unui transplant hepatic. În 1957 s-a introdus în Japonia acidul ursodeoxycholic (UDCA) în tratamentul bolilor hepatice. Structura sa este reprezentatā de componenta unui acid biliar natural, netoxic; cele mai importante efecte sunt: efect citoprotector; scāderea solubilitāţii colesterolului şi fosfolipidelor din membrana celulelor canaliculare; efect coleretic; efect modulator imun; scāderea producerii IL-2. În fibroza chisticā duce la creşterea ratei supravieţuirii (doza se creşte la 20-30 mg/kg/zi) [75]. Essell a studiat administrarea UDCA în scāderea incidenţei şi severitāţii bolii venoocluzive dupā transplant medular. Doza obişnuitā este de 10-12 mg/kg/zi în douā prize sau o singurā prizā, timp de 3 pânā la 12 luni. Se gāseşte sub forma preparatului Ursofalk (250 mg/cps). Acest preparat previne instalarea insuficienţei hepatice; se indicā în ciroza hepaticā postviralā B şi C în stadiile Child B sau C, mai ales atunci când existā contraindicaţii ale tratamentului cu Interferon [76].

Transplantul hepatic

Transplantul hepatic ortotopic (OLT) a devenit tratamentul universal al bolilor hepatice terminale. Tehnica chirurgicalā şi anestezia au un rol mai important decât în cazul transplantārii altor organe; acest lucru nu se datoreazā numai dificultāţii şi complexitāţii tratamentului operator şi perioperator, dar şi datoritā necesitāţii atenţiei deosebite pe termen lung.

Suportul nutriţional la copilul cu cirozā

Copiii cu hepatopatii cronice au un mare risc pentru malnutriţie, mai ales când existā colestazā şi boala hepaticā a debutat la vârsta de sugar. Menţinerea nutriţiei optime la aceşti copii poate preveni alterarea suplimentarā a funcţiei hepatice prin creşterea energiei metabolice disponibile pentru sintezā, stocaj şi detoxifiere, ameliorând statusul imunologic şi facilitând procesul de vindecare. Ameliorarea statusului nutriţional în perioada pre-transplant creşte succesul transplantului hepatic. Copiii cu talie deficitarā aveau o incidenţā mai mare a infecţiilor dupā transplantul hepatic, a complicaţiilor şi mortalitāţii chirurgicale. Malnutriţia poate duce la complicaţii pe termen lung dupā transplantul hepatic, mai ales la creştere linearā insuficientā, dezvoltare mintalā tardivā şi osteopatie [77].

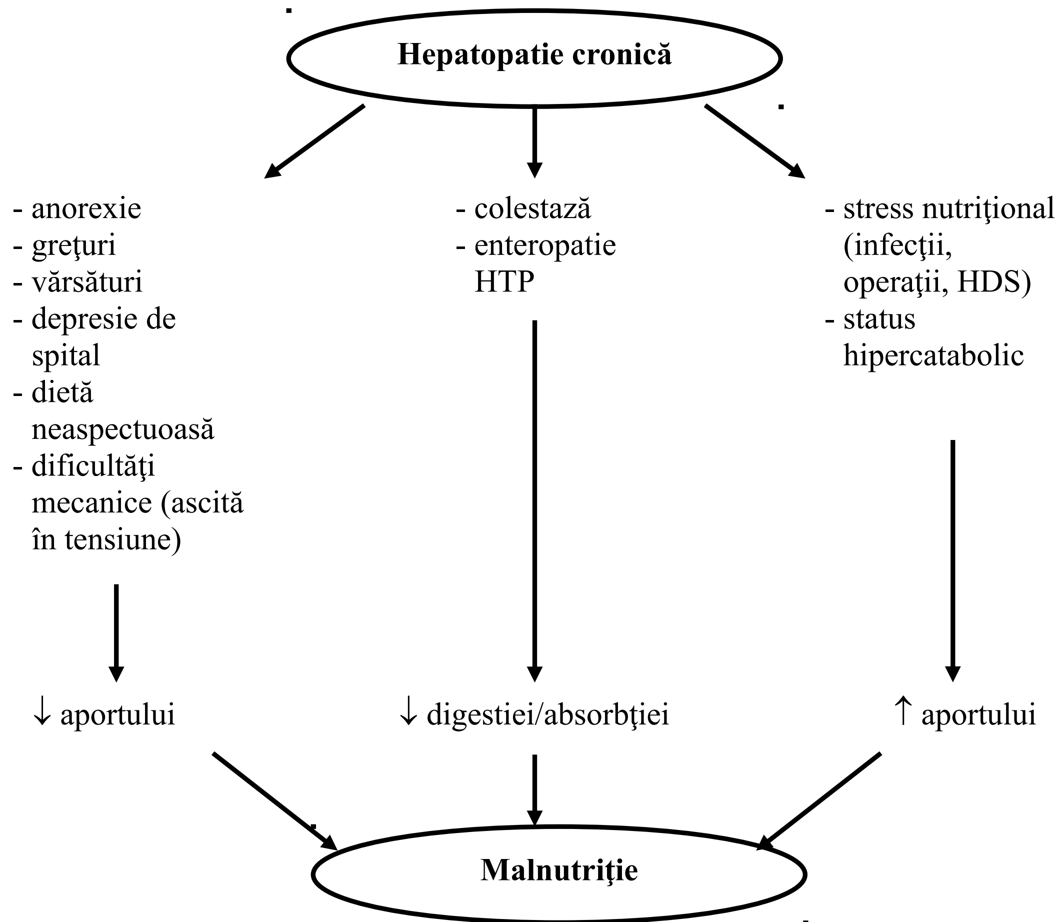


Fig. 18. Consecinţele hepatopatiilor cronice pe plan nutriţional

Faptul că malnutriţia este cea mai importantă problemă tratabilă pre-transplant subliniază importanţa tratamentului nutriţional optim la copiii cu hipertensiune portală. Este importantă respectarea câtorva norme în ceea ce priveşte managementul nutriţional în hipertensiunea portală:

- evaluarea statusului nutriţional;
- asigurarea suportului nutriţional pre şi post-transplant;
- aplicarea unor intervenţii posibile pentru prevenirea complicaţiilor nutriţionale pe termen lung (creşterea lineară insuficientă şi osteopatia).

Complicaţii nutriţionale cronice la copiii transplantaţi

Suportul nutriţional optim poate ameliora calitatea vieţii la copiii transplantaţi, prin scăderea sau evitarea retardului staturo-ponderal, a rahitismului sau osteomalaciei cu fracturi patologice şi retard neurologic.

Insuficienţa creşterii staturale

Obţinerea unei talii normale este un aspect important al calităţii vieţii după transplantul hepatic datorită impactului asupra reintegrării sociale. Hepatopatiile cronice la copii duc adesea la retard al creşterii staturale, în momentul efectuării transplantului hepatic adesea creşterea fiind sub nivelul optim. După primul an de la transplantul hepatic creşterea se poate ameliora, mai ales dacă grefa funcţionează bine. Fără îndoială, creşterea multor pacienţi rămâne sub normal mulţi ani după transplantul hepatic. Cauza creşterii staturale insuficiente după trasplantul hepatic este multifactorială:

insuficienţa creşterii pre-transplant, funcţionarea deficitară a grefei şi tratamentul cronic cu glucocorticoizi. Deşi dozele mici de steroizi au fost asociate cu suprimarea creşterii staturale în cazul administrării zilnice, regimul alternativ permite o oarecare ameliorare a creşterii.

Eficacitatea şi siguranţa rhGH (hormon de creştere uman recombinant) este încă în cercetare. Administrat direct sau indirect prin factorul de creştere I insulin-like, rhGH contracarează acţiunea catabolică a glucocorticoizilor, creşte sinteza de proteine şi colagen tip I, ameliorând rata creşterii la copiii sub tratament cu glucocorticoizi. rhGH are şi proprietăţi imunostimulante ce induc rejetul acut al grefei la unii copii cu transplant renal. Acest risc necesită monitorizarea atentă a funcţiei hepatice şi a imunosupresiei. Până acum nu este clar dacă talia copiilor trataţi cu rhGH după transplantul hepatic este afectată de tratamentul hormonal. Deşi promiţătoare, eficacitatea acestui tratament încă necesită evaluare.

Alţi factori ce ar ameliora rata creşterii staturale la copiii cu transplant hepatic sunt tratamentul nutriţional adecvat pre şi postoperator şi utilizarea minimă a corticosteroizilor. Când un copil nu creşte în ciuda nutriţiei corecte, transplantul hepatic trebuie efectuat cât mai precoce.

Boala metabolică osoasă (BMO)

Câteva studii pe adulţii cu transplant hepatic au arătat că fracturile spontane datorate osteopeniei sunt o cauză semnificativă de morbiditate în timpul primului an postoperator. Există mulţi factori cauzali pentru osteopenie la pacienţii hepatici cronici propuşi pentru transplant: imobilizarea la pat, malnutriţia, masa musculară slabă, funcţia renală deficitară, colestaza cronică. În perioada posttransplant, tratamentul cu steroizi în doze mari a fost mult timp suspectat drept cauza principală de osteopenie precoce. Patogenia osteopatiei nu este bine cunoscută, dar la aceasta pot contribui factorii deja amintiţi.

Este utilă identificarea pacienţilor cu masă osoasă diminuată folosind densitometria osoasă înainte de transplantul hepatic, deşi tehnica nu este utilă în predicţia apariţiei fracturilor spontane, mai ales ale corpilor vertebrali. Tratamentul adecvat cu calciu şi vitamina D pre şi posttransplant, activitatea fizică, medicaţia osteopenică în doze scăzute sunt paşi esenţiali în scăderea riscului de complicaţii clinice după pierderea masei osoase, ce apar în faza precoce posttransplant. Prevalenţa crescută a bolii metabolice osoase la colestatici şi la cei transplantaţi subliniază necesitatea sensibilizării clinicienilor asupra riscului de fracturi, mai ales în perioada peritransplant, când acest risc este mai mare.

Malnutriţia cronică poate contribui la deteriorarea hepatică şi la decesul prin insuficienţă hepatică.

BIBLIOGRAFIE

1. Jorje A, Bezzera MD, William F, Balisteri MD – Clinics în liver disease, vol 10, feb 2006, 55-68;
2. Sherlock Sheila, Summerfield J - Wolfe Medical Publications Ltd, 1980, London;
3. Sherlock Sheila, Dooley D - Diseases of liver and biliary system, Oxford Blackwell Scientific Publication, 1993, 120-178;
4. Chiandussi L, Gallo V – L'ascite, La Rivista Del Medico Pratico-Gastroenterologia 48, no. 367, mai 1991, 7-12;
5. Poley R - Complications of chronic liver disease-Medline;
6. Oberti F, Cales P - Diagnostic et pronostic de l'hypertension portale, HepatoGastro, vol. 5, 1998, 18-25 ;
7. Gostout CJ, Viggiano TR, Balm RK. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. Am JGastroenterol 1993;88:2030–3;
8. Burak KW, Lee S S ,Beck P L - Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome, Gut 2001;49;866-872;
9. Pique JM. Portal hypertensive gastropathy. Baillieres Clin Gastroenterol 1997,11:257–70;

10. Bozomitu Laura Iulia – Ciroza hepatică şi alte cauze de hipertensiune portală la copil, Editura Fundaţiei Academice AXIS, Iaşi, 2009
11. Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. JGastroenterol Hepatol 1998;13:1061–7;
12. de la Pena J, Rivero M, Sanchez E, et al. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 1999;49:417–23;
13. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy în patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). Gastroenterology 2000;119:181–7;
14. Panes J, Pique JM, Bordas JM, et al. Reduction of gastric hyperemia by glypressin and vasopressin administration în cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy.Hepatology 1994;19:55–60;
15. Panes J,Casadevall M, FernandezM, et al. Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogenprogestagen treatment.Hepatology 1994;20:1261–70;
16. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno capillary ectasia as a source of massive gastric haemorrhage. Gastroenterology 953;24:118-123[Medline];
17. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. Gastroenterology 1984;87:1165-1170[Medline];
18. Payen JL, Cales P. Gastric modifications în cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 1991;15:285-295;
19. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities în patients with cirrhosis. Gastroenterology 1995;108:138-144;
20. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, et al. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. J Clin Gastroenterol 1992;15:256-263;
21. Ruhl GH, Schnabel R, Peiseler M, et al. Gastric antral vascular ectasia: a case report of a 10 year follow-up with special consideration of histopathological aspects. Z Gastroenterol 1994;32:160-164;
22. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding în cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. Gastroenterology 1987;93:1054-1061[Medline];
23. Ready J, Robertson A - Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure, Gastroenterology 1999, 100: 1403-1410;
24. Boyer T. - Portal hypertension and bleeding esophageal varices; in: Zokim D., Boyer T. - Hepatology, 2nd ed. NY, 1990, 572-615;
25. Cales P., Pascal J. - Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance a la rupture), Gastroenterol. Clin. Biol., 1988, 12, 145-154;
26. Garcia-Pagan J., Feu F. - Circadian variations of PP and variceal hemorrhage în patients with cirrhosis, Hepatology, 1994, 19, 565-601;
27. Sogni P, Lebrec D - Physiopathologie de l'hypertension portale, HepatoGastro, 1994, 1, 99-102 ;
28. Ganguly S., Sarin S. - The prevalence and spectrum of colonic lesions în patients with cirrhotic and non cirrhotic portal hypertension, Hepatology, 1995, 21, 1226-1231;
29. Silverberg M, Daune F - Textbook of Pediatric Gastroenterol., second edition;
30. Haussinger ,Maier – Hepatische Enzephalopathie, G. Thieme Verlag, 1996;
31. **Hilsabeck** RC, Perry W, **Hassanein** TI. Neuropsychological impairment în patients with chronic hepatitis C. **Hepatology** 2002; 35:440-446;
32. Weissenborn, K, Bokemeyer, M, Krause, J et al. Neurological and **neuropsychiatric** syndromes associated with liver disease. AIDS 2005; 19 (**Suppl** 3):**S93-S98;**
33. Sheil AG, McCaughan GW, Isai HI, Hawker F, Thompson JF, Dorney SF. Acute and subacute fulminant hepatic failure: the role of liver transplantation. **Med J Aust.** 1991 Jun 3;**154**(11):724–728. [**PubMed**];
34. Almdal T. - Spontaneous bacterial peritonitis în cirrhosis. Incidence, diagnosis and prognosis, Scand. J. Gastroenterol, 22: 295-300, 1987;
35. Caly W., Strauss E. - A prospective study of bacterial infections în patients with cirrhosis, J. Hepatol, 18, 1993, 271-272;
36. Bancu Ş – HTP la copii şi tineri, Gastroenterologia 2003,vol.2, no.4,86-91;

37. Yildirim B, Ramazan S, Nurani – Patiens with SBP and malignant and cirrhotic ascites, J Nat Med Assoc 2005, 97: 276-280;
38. Bar-Meir S, Lerner E, Conn HO – Analysis of ascitic fluid în cirrhosis, Dig Dis Sci 1979, 24:136-144;
39. Cijevschi-Prelipcean C, Stanciu C – Peritonita bacteriană spontană; Al Xlea Congres Naţional de Hepatologie-vol. rez.-Bucureşti 21-22 sept. 2000, 70-3;
40. Gerbes A L – Management of Ascites and Hepatorenal Syndrome; EASL, Prague 2000: 70-3;
41. Otte J, Goyet J, Reding R – Management of Digestive and Liver Disorders în Infants and Children;1993 Elsevier Science Publishers, 669-676;
42. Palma D.T., Fallon M.- The Hepatopulmonary syndrome, J of Hepatol. 45 (2006): 617;
43. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R – Current management of portal hypertension, Journal of Hepatol, 2003, suppl.1, vol.38:54;
44. Angelico M, Carli L, Piat C et al – Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival în cirrhosis, Gastroenterology 1997, 113:1632;
45. Feu F., Garcia-Pagan J., - Relationship between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage în patients with cirrhosis, Lancet 1995, 346, 1056-1059;
46. Sauerbruch T, Schepke M – Prevention of Variceal Bleeding; EASL, Prague 2000, 58-61;
47. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S – Early Administration of Somatostatin and Efficacy of Sclerotherapy în Acute Esophageal Variceal Bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial; the Lancet, 1997, 350, no. 9090: 1495-99;
48. Zellos A, Schwarz K B – Efficacy of Octreotide în Children with Chronic Gastrointestinal Bleeding; JPGN 30, apr. 2000, 442-6;
49. Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J et al- Propranolol în prevention of recurrent bleeding from severe PHG în cirrhosis, Lancet 1991, 337: 1431-1434;
50. Chan CC, Lee FY, Wang SS, et al. Chronic administration of octreotide ameliorates portal hypertension and portal hypertensive gastropathy în rats with cirrhosis. Clin Sci (Colch) 1998;94:367-371[Medline];
51. Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:509-512[Medline];
52. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, et al. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. Hepatology 1995;21:1011-1017;
53. Nomura H, Miyake K, Hirakata R, et al. Rebamipide prevents occurrence of gastric lesions following transcatheter arterial embolization în the hepatic artery. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:495-499[Medline];
54. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al – Rebamipide, novel prostaglandin inducer, accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer comparison with Cimetidine, Dig Dis Sci 2005, suppl : S3-S11 (ISSN: 0163-2116);
55. Heyman M, La Berge J, Somberg K – TIPS în children; The Journal of Ped, vol. 3, no. 6, dec. 1997;
56. Pesamosca Al şi colab – Anastomoza spleno-suprarenală în HTP la copil – a 16-a Reuniune a chirurgilor din Moldova, mai 1988, Piatra-Neamţ;
57. Popescu Irinel – Tratat de chirurgia ficatului – Editura Universitară „Carol Davila”, Bucureşti,2004;
58. Rossle M – Is There Still a Need for Surgical Intervention în Portal Hypertension? EASL, Prague 2000, 70-3;
59. Aprodu Gabriel – Sindromul de hipertensiunea portală la copil-diagnostic şi tratament – Teză de doctorat, 1994;
60. Runyon BA – Care of patients with ascites, NEJM febr.1994, vol 330, no 5: 337-342;
61. Rossle M, Ochs A, Gulberg V et al – Traitement des ascites refractaires ou recidivantes: paracenteses iteratives ou TIPS?; H-G, vol. 7, no. 5, sept-oct. 2000:396-7’
62. Copaci I – Ascita refractară: etiologie, diagnostic, tratament,ARSF 2005-Inst. Clinic Fundeni, Bucureşti;
63. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. Arch Intern Med 1986;146:2259-2261;
64. Arroyo V, Epstein M, Gallus G, Gentilini P, Ring-Larsen H, Salerno F. Refractory ascites în cirrhosis: mechanism and treatment. Gastroenterol Int 1989;2:195-207;
65. Gines P, Ortega R – Spontaneous Bacterial Peritonitis: treatment and prophylaxis; EASL, Prague 2000, 74-82;

66. Runyon B - Bacterial infections în patients with cirrhosis, j. Hepatol., 18, 1993, 271-272;
67. Toledo C et al - Spontaneous bacterial peritonitis în cirrhosis, predictive factors of infection resolution and survival în patients trated with Cefotaxime,Hepatol.,17,1993,251-257;
68. Voiosu R – Tratamentul encefalopatiei hepatice; Al Xlea Congres Naţional de Hepatologie-vol. rez.- Bucureşti 21-22 sept. 2000, 89-92;
69. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M – Flumazenil for HE grade III and IV în patients with cirrhosis – an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study; Hepatology 1998, 28, 374-8;
70. Pomier-Layragnes G, Giguere J, Lavoie J – Flumazenil în cirrhotic patients în hepatic coma: a randomized double blind placebo controlled crossover trial; Hepatology 1994, 19, 32-7;
71. Alexander J, Greenough A, Rela M, et al. Nitric oxide treatment of severe hypoxemia after liver transplantation în hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl Surg 1997;3:54–55;
72. Durand P, Baujard C, Grosse AL. Reversal of hypoxemia by inhaled nitric oxide în children with severe hepatopulmonary syndrome, type 1, during and after liver transplantation. Transplantation 1998;65:437–439;
73. Lange PA, Stoller JK – The hepatopulmonary syndrome, Ann Int Med, 1pr.1995, vol.122: 521-529;
74. Badesch DB, McLaughlin Vallerie, Delcroix Marion et al – Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension, J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 56-61;
75. De Marco G., Sordino D., Bruzzese E et al - Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis în children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure, Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006, **24**:2, 387–394;
76. **Balistreri WF -** Bile Acid Therapy în Pediatric Hepatobiliary Disease: The Role of Ursodeoxycholic Acid, **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition May 1997**:**Vol.24(5) 573-589;**
77. Ninkovic M, Skingle S J, Bearcroft P et al – Incidence of Vertebral Fractures în the first three months after orthotopic liver transplant; Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12, no. 8: 931-35,

VIII.22. BOLILE TRACTULUI BILIAR ŞI COLESTAZA LA COPIL

LAURA BOZOMITU

Definiţie, factori favorizanţi ai colestazei la copil

Criteriile clinico-biologice de definire a colestazei sunt:

- icter persistent cutaneo-mucos;
- creşterea valorilor serice ale bilirubinei directe peste 2 mg/dl sau peste 15% din valoarea bilirubinei totale;
- creşterea nivelului de retenţie serica a acizilor biliari.

Modificarile histologice hepatice şi extrahepatice constituie baza fiziopatologică a manifestărilor sindromului de colestază.

Importanţa problemei:

- identificarea precoce permite decizii terapeutice eficiente în timp util;
- evaluarea diagnosticului etiologic (1) trebuie facuta în 6-8 săptămâni (instalarea leziunilor de ciroză biliară se face rapid la copil în 12 săptămâni);
- este esenţială stabilirea argumentelor pentru diagnosticul de atrezie de căi biliare extrahepatice şi efectuarea rapidă a intervenţiei chirurgicale;
- sunt necesare:
  - o suport nutriţional
  - o suport terapeutic medicamentos
  - o tratament chirurgical paleativ sau/şi curativ.

Afectarea funcţiei excretorii hepatice determină colestază neonatală cu un grad variabil şi progresiv de instalare a unor caracteristici biochimice şi histologice. La fătul uman secreţia acizilor biliari începe în săptămâna a 12-a a vieţii intrauterine. (2)

Colestaza reprezintă o condiţie patologică frecventă, favorizată de imaturitatea în dezvoltarea anatomică şi funcţională a sistemului excretor hepato-biliar al copilului.

Fluxul biliar şi drenajul fiziologic depinde de două mecanisme majore:

- *fluxul acizilor biliari* secretaţi şi drenaţi activ, în relaţie cu fluxul apei osmotice (mecanism dominant la nou născut).
- *transportul activ al altar anioni şi cationi.*

Deficienţele fătului uman pentru secreţia acizilor biliari (care începe în săptămâna 12) se menţine şi în perioada de nou născut. Elementul patologic este **necesitatea unei „concentraţii limită"** a acidului biliar primar reprezentat de **acidul cholic**, util atât pentru menţinerea fluxului biliar eficient cât şi pentru a asigura dezvoltarea şi maturarea sistemului excretor hepatic, printr-un important rol trofic exercitat asupra ductelor biliare. În absenta acestui **prag cantitativ**, fluxul biliar scade şi apare colestaza.

Colestaza neonatală severă poate fi determinată multifactorial: deficite enzimatice congenitale în metabolismul acizilor biliari, inflamaţie hepatică, ileala, toxicitatea unor substanţe, diselectrolitemii (Na^+), etc. Se pot urmări în figura 1 numeroasele implicaţii enzimatice şi electrolitice la nivele: hepatocitar, ductal, intestinal, renal.

Tratamentul cu acizi biliari primari poate preveni sau trata aceste situaţii.

Etiopatogenie

Cauzele colestazei neonatale sunt diverse şi includ anomalii structurale ale tractului biliar intra şi extrahepatic, agresiuni toxice, infecţioase, genetice şi metabolice care produc deficienţe ale procesului de secreţie şi excreţie biliară (tabel 1,2).(5)

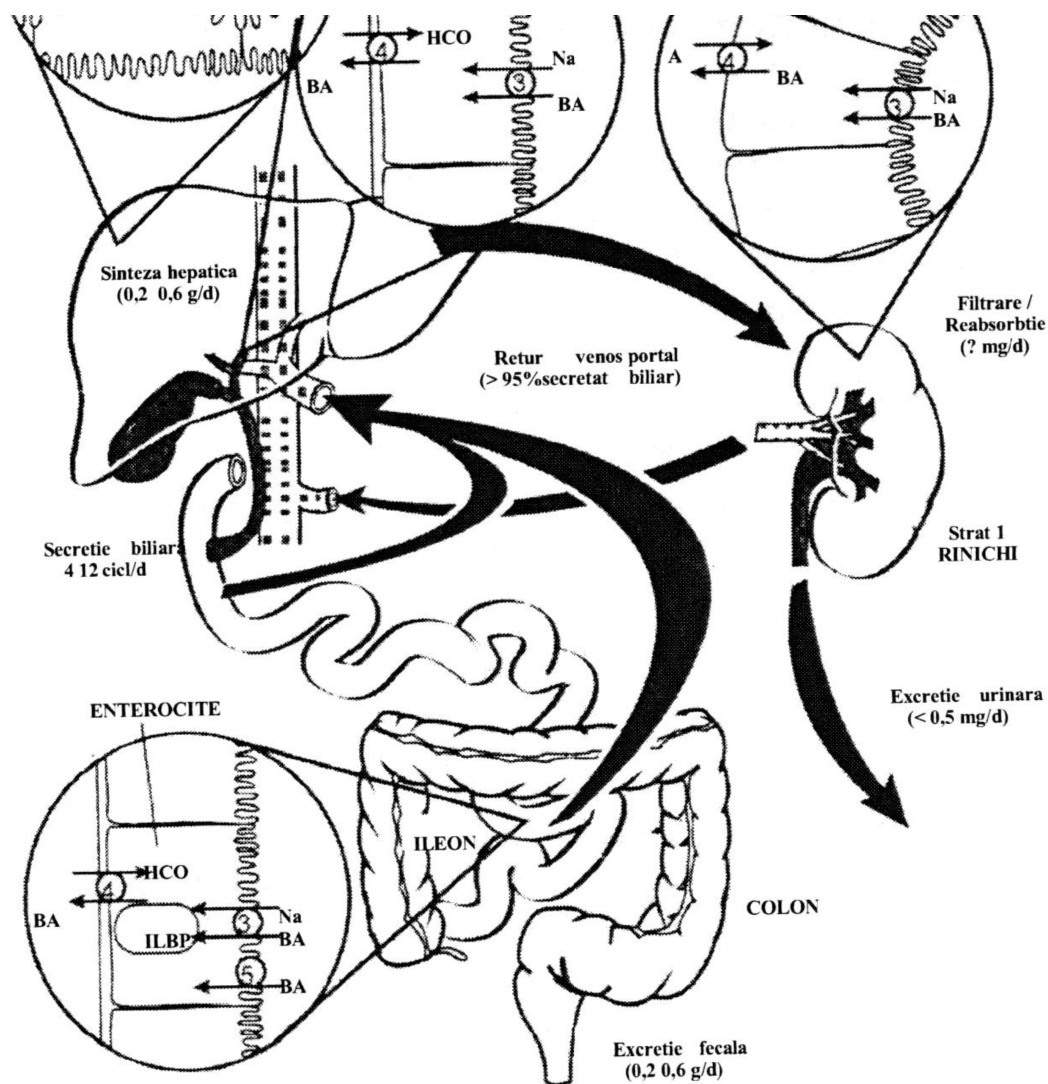


Figura 1: Circulaţia enterohepatică a bilei (3)

Incidenţa colestazei este dominată de **hepatita neonatală** şi **atrezia de căi biliare extrahepatice** care sunt şi indicaţii principale pentru transplant hepatic la copil.

În tabelul 3 este prezentată incidenţa cirozei în evoluţia diverselor tipuri de colestază neonatală.

Algoritm de investigare şi decizie în colestaza neonatală

Colestaza definită clinic şi biologic la nou născut impune evaluarea cu promptitudine (în primele 4-6 săptămâni de viaţă). Prin aceasta viziune unele situaţii pot deveni urgente pediatrice.

1. Definirea colestazei neonatale şi diagnostic diferenţial corect de prima etapă

Excluderea icterului cu bilirubina indirectă cauzat de inhibitori din laptele matern.

Argumente de alertă:

➢ Anamnestice şi clinice:

- icterul intensificat progresiv;
- anorexie, iritabilitate, febră, vărsături, oprirea creşterii (asociate icterului);
- hepatomegalie;
- splenomegalie;
- fenotip particular (TORCH, Alagille, etc);
- scaune acolice, constant, progresiv cu durată mai mare de o săptămână.

➢ Biologice:

- bilirubina directă > 20 mg/dl;
- acizi biliari crescuţi;
- citoliza (aminotransferaze moderat crescute sau variabile);
- semne de deficit funcţional hepatic (serumalbumine scăzute sau indice de protrombină prelungit).

2. Colestaza neonatală tranzitorie se caracterizează prin icter care apare în prima săptămână, cu rezoluţie spontană şi este cauzată de: hipoxemie, infecţii, nutriţia parenterală totala prelungită, imaturitatea secreţiei bilei la nou născut şi prematur.

3. Excluderea sindromului de bilă groasă cauzat de modificarea proprietăţilor reogire ale bilei:

- hemoliza intensă neonatală (boala hemolitică prin incompatibilitate Rh/ABO, hemolize constituţionale, sepsis);
- fototerapie, exanghinotransfuzie, fără hidratarea corectă a pacientului, deshidratare prin deficit de aport multifactorial (hipogalactie), hiperpirexie, polipnee, etc.

Semne clinice:

- absenţa hepatosplenomegaliei;
- scaunele variabil acolice, cu evoluţie spre normalizare;
- stare generala bună;
- evoluţie spontan favorabila (2-3 săptămâni);
- rar evoluează spre sindrom de „dop biliar” care necesită investigare şi diferenţierea de anomalii de joncţiune coledoc/canal Wirsung.

4. Colangitele sclerozante prin colestază intra şi extrahepatică, descrise de O. Bernard. (6)

4.1. Colangita sclerozantă neonatală cu icter şi colestază intensă, cu evoluţie spre ciroza biliara, necesită transplant hepatic în prima decadă a vieţii. Sunt implicate multe cauze genetice.

4.2. Colangita sclerozantă cu interesarea celulelor Largerhans (histiocitoza) asociază semnele de colestază cu cele de histiocitoză, prin infiltrarea periductală fibroasă cu histiocite. Nu răspunde la chimioterapie, are evoluţie progresivă, impunând transplantul hepatic în prima sau a doua decadă a vieţii.

4.3. Colangitele sclerozante autoimune se asociază cu bolile intestinale inflamatorii şi hepatitele autoimune. Colangitele sclerozante asociate cu **deficite imune** secundare sau congenitale sunt situaţii în care prinderea ductului biliar este cauzată de infecţii cu citomegalovirus, cryptosporidium sau microsporidium. Nu există tratament eficient în prezent.

5. Evocarea şi excluderea hepatitei neonatale prin anomalii metabolice cu beneficiu evident prin terapia medicală (nutriţională sau medicamentoasă). Examene utile:

➢ examenul biochimic urinar:

- substanţe reducatoare sub test de încărcare cu lactoză (galactozemie);
- dozarea acizilor biliari urinari;
- aminoacizi urinari.

➢ determinări serice în suspiciuni de boală metabolică:

- activităţi enzimatice (**galactoză 1 fosfat uridil transferază**) efectuate în absenţa transfuziilor recente ;
- cercetarea metaboliţilor specifici pentru **tirozinemie** (succinil acetona, acetat succinil acetic);

- dozarea αl antitripsinei (atenţie! este scăzuta la nou născut şi creşte chiar în deficite în stările inflamatorii importante);
- cercetarea fenotipajului PiZ pentru deficitul de α1 antitripsină;
- uree scăzutş şi amoniemie crescută (dichotomism al valorilor în anomalii în ciclul de sinteză a ureei);

➢ investigaţii specifice, eventual screening pentru hemosideroză (fier seric, feritina serică, saturarea transferinei, studiul homozigoţilor şi heterozigoţilor pentru C 282Y);

➢ cupremia, ceruloplasmina, cupruria pentru boala Wilson;

➢ determinarea cantitativă a acizilor aminaţi;

➢ dozări hormonale: hormoni tiroidieni, parathormon;

➢ studiul mutaţiilor ΔF 508 (sau altele pentru mucoviscidoză);

➢ screening genetic pentru anomalii cromozomiale ce pot fi implicate;

➢ cercetarea consanghinităţii;

➢ *examene oftalmologice* pot sugera şi susţine anomalii metabolice şi/sau genetice, infecţioase, prin următoarele modificări:

- corioretinita (infecţia cu CMV);
- embriotoxon posterior (sindrom Alagille);
- pata cireşie, roşie (stocaj lipidic în boala Nieman-Pick);
- cataractă precoce (galactozemie);
- glaucom (se asociază uneori colestazei din deficite enzimatice ale metabolismului acizilor biliari).

Alte investigaţii paraclinice:

- radiografii de schelet (vertebre în fluture);
- radiografii de craniu, membre;
- medulograma (celule de stocaj);
- *studiul lichidului de drenaj biliar* - alternative:

o *dacă este prezent, verde, pigmentat* exclude atrezia de căi biliare extrahepatice;

o *când este absent sau sărac pigmentat:* excreţie biliară anormală, nu confirmă atrezia de căi biliare extrahepatice, poate sugera şi hepatita neonatală;

- explorări vasculare, cardiace, renale (sindromul Alagille).

6. Etiologii infecţioase:

➢ virale în cadrul sindromului TORCH:

- în prezenta unor **argumente clinice** de suspiciune (fenotip particular, boala sistemică);
- *biologic:* viremia cantitativă (!) pentru virusurile TORCH;

➢ virale hepatitice sau sistemice cu afectare hepatică:

- serologie virală şi viremie (!) pentru virusurile hepatitice B, C, D;
- viremie sau Ag P_{24} HIV;
- serologie pentru lues;
- hemoculturi;
- culturi din LCR, urină.

În cazul investigaţiilor negative pentru aceste etiologii se focalizează diagnosticul spre confirmarea unei obstrucţii.

7. Diferenţierea obstrucţiei extrahepatice de obstrucţia intrahepatică

Este dificil de efectuat, unele afecţiuni îşi intrică sediul lezional, dar cea mai importantă din raţiuni terapeutice este **argumentarea atreziei extrahepatice**.

7.1. Ultrasonografia este motivată prin:

- vizualizarea coledocului şi cisticului (exclude transformarea chistică);
- afirmarea absenţei veziculei biliare;
- studiul contracţiei veziculare dupa pranzuri atesta permeabilitatea cailor biliare. În atrezia de cai biliare extrahepatice vezicula nu îşi modifică dimensiunile (Ikeda). Metoda ecografiei poate fi optimizata prin efectuarea ecotomografiei.

7.2. Studii izotopice

Scintigrafia hepato-biliară este considerată foarte utilă ca soluţie de diagnostic precoce pentru afirmarea (şi diferenţierea) atreziei de căi biliare extrahepatice de alte cauze neobstructive. Prin utilizarea techneţiumului (Tc) marcat cu analogi ai acidului iminodiacetic sensibilitatea metodei este foarte bună (Mowat, 1986).

Scintigrafia cu ^{99}Tc marcat cu DISIDA sau (mai recent) cu trimetil- bromoiminodiacetic (BRIDA) are suficienta specificitate pentru secreţia şi excreţia bilei. Interpretarea timpului hepatic şi a celui intestinal permite orientari diagnostice cu suficienta acuratete; astfel, cei doi timpi apreciază atât integritatea funcţiei hepato-celulare cât şi continuitatea (permeabilitatea) tractului biliar.(8,15,7)

Sensibilitatea metodei creşte după acţiunea coleretică intensă medicamentoasă. Se utilizează **fenobarbital 5 mg/kg/zi timp de 5 zile**, dar efectuarea metodei este discutabilă pentru ca întârzie intervenţia chirurgicală.

În atrezia de căi biliare imaginea în faza I (iniţială), hepatică este perfectă dar activitatea izotopică este absentă în faza a II-a (tardivă, componenta intestinală).

În hepatita neonatală, faza I (hepatică) este întârziată, dar excreţia în intestin este prezentă (faza a II-a). După Mowat, prezenţa imaginii scintigrafice în intestin **infirmă atrezia de căi biliare extrahepatice, dar absenţa ei NU CONFIRMĂ ATREZIA BILIARĂ. Testul nu poate aprecia cu precizie existenţa componentei obstructive în colestaza intrahepatică** (Burton).(2)

7.3. Colangiografia transhepatică per cutană şi colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

Acestea sunt manevre preţioase prin invazivitatea mai redusă deşi există multe complicaţii post intervenţionale şi se utilizează mai rar la nou născut. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, după canularea papilei Vater şi injectarea substanţei de contrast în căile biliare şi canalul pancreatic evidenţiază variantele de opacifiere sau lipsa opacifierii.

7.4. Biopsia hepatică (foto 1, 2, 3, 4)

Pacienţii care prezintă colestază necesită în explorare **cel puţin o biopsie hepatică**. Puncţia biopsie hepatică per cutană este concludentă în definirea etiologiei, stadiului evolutiv şi a particularităţilor individuale în următoarele condiţii:

- **efectuarea ei la vârsta de 4-6 săptămâni (Desmet, Callea)** a pacientului (mai precoce nu poate evidenţia aspecte evocatoare ale căilor biliare iar tardiv, după 12 săptămâni se instalează un aspect stereotip de evoluţie cirogenă cu fibroză);
- fragmentul să fie reprezentativ ca dimensiune (indicaţia de 5 spaţii porte se menţine deşi pentru efectuarea **raportului ducte bilare / număr de spaţii porte mai mic de 0,6** care defineşte paucitatea ductulară, unii autori recomandă 10-20 de spaţii porte, posibil de obţinut numai prin biopsie chirurgicală);
- să fie interpretată de un anatomopatolog cu experienţă.

7.5. Laparatomie exploratorie urmată de:

- colangiografie (pentru diagnostic);
- puncţie biopsie hepatică - interpretată foarte corect (în scop diagnostic).

7.6. Drenaj chirurgical Kasai dacă se confirmă atrezia de căi biliare extrahepatice.

Tratamentul medical al colestazei

Tratamentul medical patogenic şi simptomatic trebuie însuşit şi cunoscut de toţi specialiştii implicaţi în asistenţa pacienţilor cu diverse forme de colestază: pediatri, medici de familie, chirurgi, neonatologi deoarece indicaţiile medico-chirurgicale se intrică la acelaşi bolnav. Colestaza creează o

morbiditate extrem de diversă, aşa cum este sintetizată în figura 2.

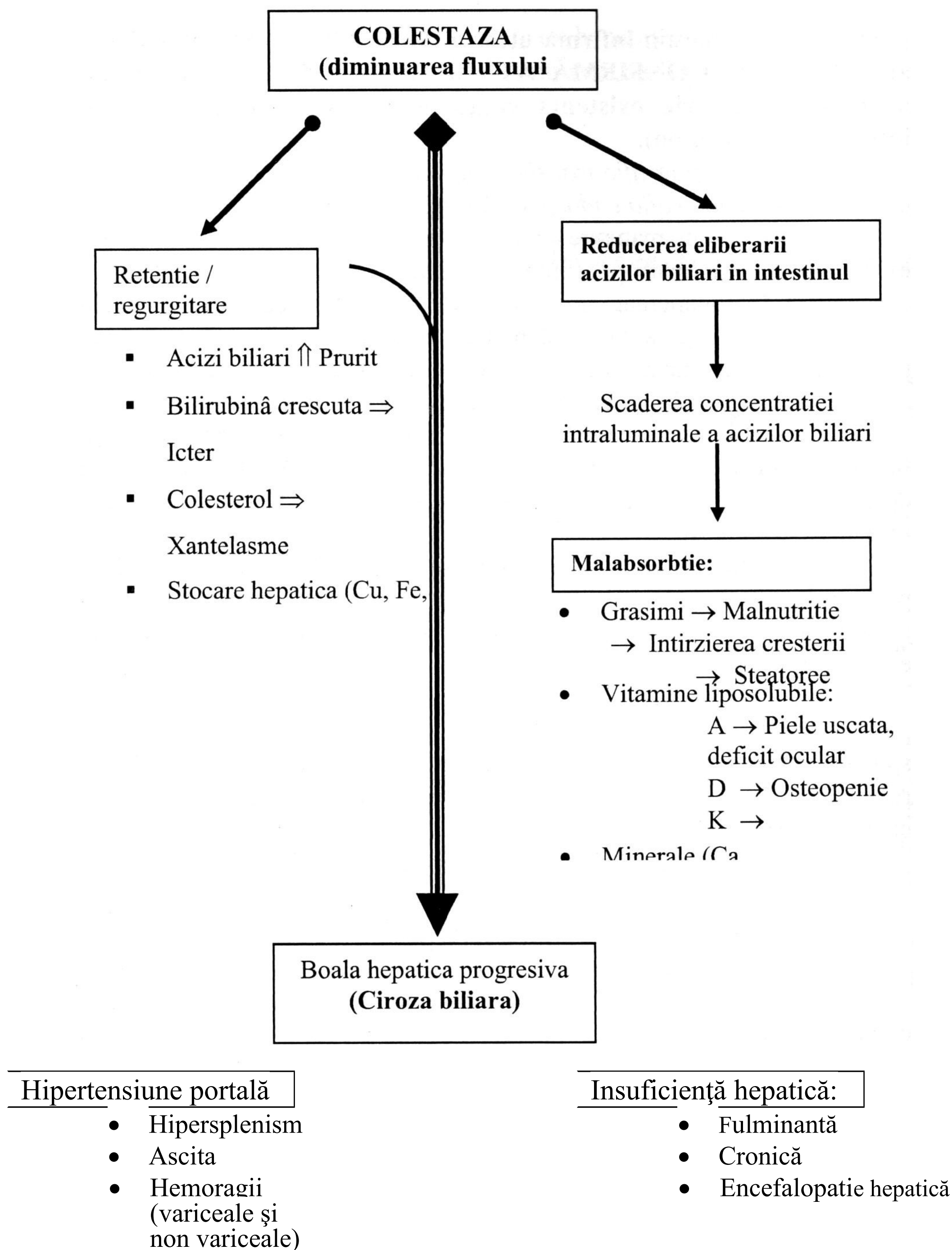


Figura 2: Semne clinice în colestaza cronică (Balistreri)

Metodele curente de tratament medical sunt:

- modificarea componentei acizilor biliari şi/sau tratament substitutiv;
- nutriţie specifică şi recuperare nutriţională (combaterea malabsorbţiei lipidice);
- ameliorarea creşterii staturale;
- tratamentul rahitismului hepatic;
- ameliorarea dezvoltării mentale;
- tratament medicamentos specific în unele boli metabolice care asociază colestaza (Boala Wilson, Gaucher, mucoviscidoza, hepatite).

1. Tratamentul cu acizi biliari reprezintă un suport major în colestazele copilului şi poate fi utilizat în două scopuri.

Medicina tradiţională chineză recomandă utilizarea unei pudre din bila de urs, desicată.

În 1957 în Japonia s-a utilizat pentru prima oară **acidul ursodeoxicolic** (UDCA) purificat şi combinat vitaminic. Doza recomandată este de 10 - 20 mg/kg/zi, în două prize zilnice, timp de 6 - 12 luni.

2. Combaterea malabsorbţiei şi malnutriţiei

Sursa calorică lipidică trebuie administrată sub forma de **trigliceride cu lanţ mediu** (MCT) care se absorb fără dependenţă de acizii biliari. Triglieeridele cu lanţ mediu se pot administra în formule de lapte caracteristice sau ca suplimentare la dietă (ulei eu trigliceride cu lanţ mediu). Nutriţia enterală cu debit constant ameliorează de asemenea indicii nutriţionali.

Vitaminele liposolubile (A, D, E, K) necesită suplimentare, cel mai corect după determinarea nivelelor serice: determinări cantitative a vitaminelor, metaboliţilor, dozări de calciu, fosfaţi, indice de protrombină. Pentru vitamina E se va aprecia raportul concentraţiei serice de vitamina E (mg/dl) / cantitatea de lipide totale (g la ‰) deoarece există o valoare falsă prin dispersia în lipoproteinele plasmatice, crescute în sindromul de colestază. Administrarea formelor hidrosolubile (α tocoferolpolietilenglicol 1000 succinat - TPGS) se recomandă în doză de 15-25 UI/kg/zi, oral, eventual în asociere cu vitamina E tradiţională. Există veritabile protocoale pentru vitaminele liposolubile în colestază (vezi capitolul nutriţia în bolile hepatice).

3. Tratamentul simptomelor generatoare de morbiditate

Tratamentul pruritului

Clasic pruritul a fost atribuit creşterii cantităţii de acizi biliari în piele şi ser. La unii pacienţi această corelaţie nu există iar uneori terapia de scădere a acizilor biliari nu rezolvă pruritul.

Colestiramina este o răşină schimbătoare de ioni care creşte nivelul acidului colic, întrerupând circulaţia enterohepatică a acizilor biliari; acidul colic are important efect coleretic. Prin legarea anumitor molecule anionice scade pruritul. **Doza** este de 0,25 - 0,5 g/kg/zi. **Efectele secundare**: acidoză, steatoree, complianţă scăzută prin solubilitate scăzută şi nedigerare.

Fenobarbitalul în doză de 5-10 mg/kg/zi stimulează colereza în special în colestaza intrahepatică. **Efecte secundare**: sedare uneori alarmantă. **Acidul ursodeoxicolic** în doză de 15 mg/kg/zi ameliorează pruritul.

Rifampicina în doză de 5 mg/kg/zi (la doza de 10mg/kg/zi pot fi efecte hepatotoxice) interferă circulaţia enterohepatică a acizilor biliari.

Analogi opioizi, carbamazepina reprezintă metode recente în care se mizează pe rolul sistemului receptor opioid în generarea pruritului. Doza este de 10-20 mg/kg/zi. **Metode de excepţie** au fost încercate: fototerapia, plasmafereza, dializa, sistemul MARS. De asemenea, drenajul extern al bilei a fost folosit în combinaţie cu substanţele coleretice. Tratamentul pentru colestază şi prurit ameliorează şi xantoamele (depuneri cutanate de colesterol şi lipide). Pentru acestea este nevoie de suport psihologic în special la fetiţe.

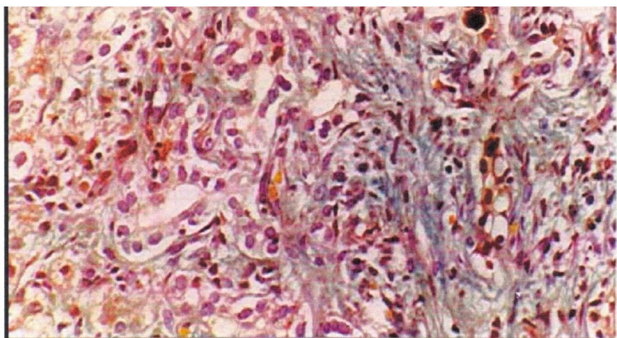


Foto 1: Proliferare caniculară (ductulară) şi trombi bilari (atrezie de căi biliare extrahepatice) – Tricromic x400 – *Colecţia Spitalul „Sf. Maria" Iaşi* (dr. Doina Mihăilă)

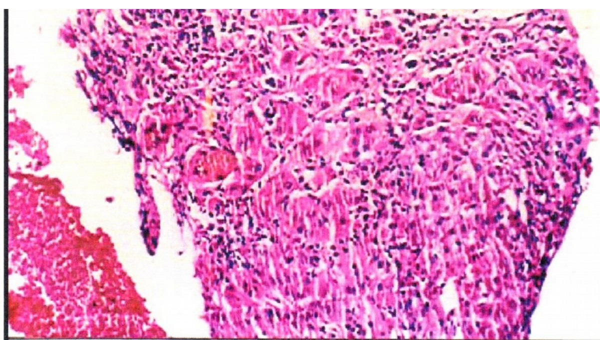


Foto 2: Hepatita cu celule gigante (hepatită neonatală) – HE x200 – *Colecţia Spitalul „Sf. Maria" Iaşi*

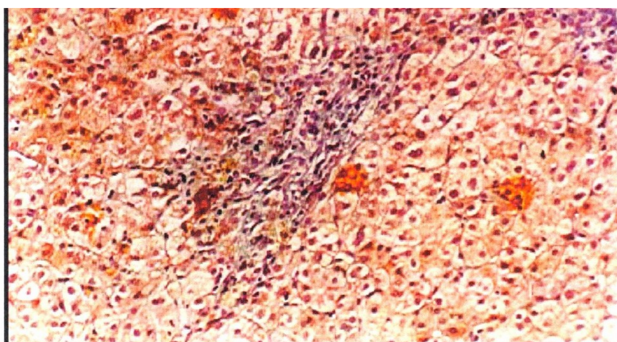


Foto 3: Hepatita cu CMV „ochi de bufniţă" în epiteliul biliar – *Colecţia Spitalul „Sf. Maria" Iaşi*

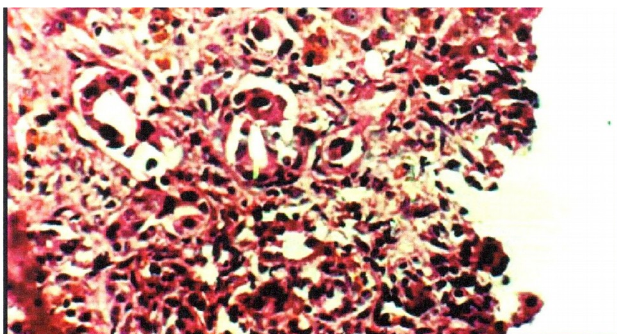


Foto 4: Paucitate ductulară tricromic x200 – *Colecţia Spitalul „Sf. Maria" Iaşi*

Tratamentul hipertensiunii portale constă în:

- tratamentul medical al ascitei;
- regim dietetic (desodat, restricţie de lichide, diuretice administrate judicios);
- profilaxia peritonitei bacteriene spontane (antibiotice pentru gram negativi, anaerobi, fungi);
- spironolactona în doze mari: 3 - 5 mg/kg/zi paoa la 10 mg/kg/zi (sub controlul sodiului şi potasiului urinar);
- paracenteze terapeutice;
- perfuzia cu albumină;
- profilaxia hemoragiilor variceale (propranolol 1 mg/kg/zi);
- tratamentul hemoragiilor active (vasopresină, octreotid, şunt porto-sistemic jugular intrahepatic - TIPS);
- transplant hepatic.

Paleta larga a posibilităţilor terapeutice, de la cele medicale simple până la cele excepţionale (transplantul hepatic) relevă complexitatea problemei şi necesitatea unei asistenţe medicale permanente cu intervenţii în etape. Este necesară o colaborare interdisciplinară.

Tabel 1: Clasificarea etiologică a colestazei la copil (15) – după Dellert, Balistreri

---

ANOMALII EXTRAHEPATICE
1. Atrezia biliară
2. strictura ductelor biliare
3. chistul de coledoc
4. anomalii ale joncţiunii ductului coledoco-pancreatic
5. perforaţia spontană a ductului biliar
6. tumoră sau litiază

ANOMALII INTRAHEPATICE
1. Hepatita neonatală idiopatică
2. Colestaza intrahepatică persistentă
- displazia arterio-hepatică (sindrom Alagille)
- paucitatea ductelor intrahepatice non-sindromatică
- colestaza intrahepatică cu boală hepatocelulară progresivă: boala Byler, sindromul Nielsen, disfuncţia microfilamentelor
3. Colestaza intrahepatică recurentă: familială benignă, progresivă, sau cu limfedem (Aegenaes)
4. Fibroza hepatică congenitală
5. Boala polichistică infantilă hepato-renală
6. Boala Caroli (dilataţie chistică a ductelor intrahepatice)
7. Anomalii metabolice
- aminoacizi: tirozinemia
- lipide: boala Wolman, Nieman-Pick tip C, boala Gaucher
- glucide: galactozemia, fructozemia, glicogenoza tip I, III, IV
- acizi biliari primari şi secundari (sdr. Zellweger cerebro-hepato-renal)
- deficit alfa 1-antitripsină
- fibroza chistică
- hipopituitarism idiopatic
- hipotiroidism
- hemocromatoza primitivă
- boala Wilson
8. Hepatite cu etiologie neprecizată:

- infecţioase: CMV, VHB, VHC, nonA/B/C, rubeolică, HIV, variceloasă, herpetică, ECHO, parvovirus, reovirus, toxoplasmoza, sifilis, TBC, listerioza
- toxice: nutriţia parenterală totală
- sepsis cu endotoxemie (infecţii urinare cu E. Coli, gastroenterite severe)
- medicamente: valproat de Na, tuberculostatice, diuretice, Diazepam

9. Anomalii genetice sau cromosomiale: trisomia E, sindrom Down, Turner
10. Diverse: histiocitoza X, şocul, hipoxia, ocluzia intestinală, lupus neonatal, colangita autoimună, hepatita autoimună cu celule gigante Coombs pozitivă, boala Kawasaki, boala hemolitică, sindrom alcool-fetal, hiperalimentaţia, droguri, rezecţie intestinală amplă la nou-născut

Tabel 2: Etiologia colestazei neonatale

Forma clinică	Frecvenţa
Hepatita neonatală idiopatică	30-35%
Atrezia de căi biliare extrahepatice	25-30%
Deficit alfa1-antitripsină	7-10%
Colestaze intrahepatice sindromatice (Alagille, Byler) şi nonsindromatice	6%
Sepsis bacterian	2%
Hepatite CMV Rubeolică Herpetică	5%
Disfuncţie tiroidiană	1%
Erori înnăscute ale secreţiei acizilor biliari	2-5%

Tabel 3: Colestaze cu evoluţie spre ciroză – după Altman, Krug (9)

Boala	Incidenţa
Atrezie biliară	26%
Fibroza hepatică congenitală	21%
Ciroza biliară focală	16%
Fibroza chistică, deficit AT	8%
Chimio şi radioterapie	8%
Hepatită cronică activă	8% (diferenţe geografice)
Colangita sclerozantă	3%
Histiocitoza X	3%
Galactozemia	3%
Glicogenoze	2%
Ciroză biliară congenitală	1%
Alte etiologii necunoscute	1%

BIBLIOGRAFIE

1. Ronald J Sokol – Etiopathognesis of Biliary Atresia: Semin Liver Dis 21 (4), 2001

2. Karrer F M, Lilly JR, Steward BA – Biliary Atresia, 1976 to 1989, J pediatr Surg 1990, 25, 1076-1081
3. Shiho Suzuki, Yoshiahi Kita – Living Related Liver Transplantation: a Thai Family Stressors and Concerns: Prog Transplant12 (1) 36-41, 2002
4. Picoli AD, Witzleben CL – Disorders of the Extrahepatic Bile Ducts, în Walker, Durie, Hamilton: Pediatric Gastrointestinal disease-Mosby, St. Louis, 1996, 1385-1399
5. Dive G, Geubell A – Anomalies congenitales des voies biliaires extrahepatiques, in: Gastroenterologie clinique, 1993, 223-230
6. Evans JS – Abnormalities of the ducts, in; Wyllie R, Hyams JS, Pediatric Gastrointestinal Disease, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 901-930
7. Tzakis AG, Starzl TE – Liver Transplantation, in: Ashcraft KW, Holder TM: Pediatric Surgery, second edition W B Saunders Company, 1993, 505-524
8. Aprodu Gabriel – Dilataţia congenitală a căilor biliare, în: Chirurgie pediatrică, Editura Gr. T. Popa Iaşi, 2001, 148-150
9. Camillus L, Picoli DF – Extrahepatic Bile Duct, in: Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, Mosby, St Louis, 2000

VIII.23. SINDROMUL REYE

N. NISTOR

Sindromul Reye este o afecţiune mitocondrială severă caracterizată printr-o encefalopatie acută neinflamatorie asociată cu infiltraţie grasă în diverse organe, în special în ficat.

Etiologie

Cauza sindromului Reye nu este cunoscută. S-a observat o legătură între utilizarea aspirinei şi a altor salicilaţi la copiii şi adolescenţii ce prezentau o afecţiune virală, în special gripă şi varicelă.

Patogenie

Studiile au demonstrat că sindromul Reye se datorează unor reacţii particulare, reversibile, ale mitocondriilor.

Factorul patogenic major îl constituie scăderea activităţii enzimelor mitocondriale care se asociază cu o stare de hipercatabolism. Din procesele de proteoliză, rezultă aminoacizi liberi care vor constitui substratul enzimelor ciclului ureei. Carbamil-fosfatul care difuzează din mitocondrii în citoplasmă, este transformat la acest nivel în acid orotic, metabolit care inhibă sinteza lipoproteinelor, putând duce la acumularea unor acizi graşi în hepatocite.

Un alt factor patogenic important îl constituie amplificarea lipolizei şi în consecinţă creşte nivelul seric al acizilor graşi şi glicerolului, iar diminuarea capacităţii ficatului de a le metaboliza duce la stocarea intrahepatocitară a acestora sub formă de trigliceride.

Este implicată şi scăderea disponibilităţii carnitinei pentru transferul intramitocondrial al acizilor graşi.

Simptomatologie

Lovejoy a descris iniţial 5 stadii clinice a bolii (I-V). Ulterior Hurwitz a modificat această clasificare adăugând un stadiu asimptomatic (stadiul 0). CDC (Center for Disease Control and Prevention) utilizează clasificarea lui Hurwitz la care a adăugat stadiul VI:

Stadiul 0: faza de alertă, istoric şi rezultate biologice evocatoare pentru un sindrom Reye, dar fără modificări clinice;

Stadiul I:

- vărsături şi greţuri persistente
- somnolenţă
- letargie

Copii sub 2 ani pot prezenta diaree sau hiperventilaţie.

Stadiul II:

- hiperreactivitate
- iritabilitate
- dezorientare
- delir
- tahicardie
- hiperventilaţie
- midriază
- ROT vii
- semn Babinski pozitiv
- răspuns slab la stimuli nociceptivi

Stadiul III:

- comă
- respiraţie neregulată, periodică
- postură de decorticare
- reflexe oculo-cefalice conjugate

Stadiul IV:

- comă profundă
- postură de decerebrare
- midriază nereactivă
- reflexe oculo-vestibulare slabe sau absente

Stadiul V:

- paralizie flască
- ROT abolite
- absenţa răspunsului pupilar
- stop respirator

Stadiul VI: pacientul nu poate fi încadrat în celelalte stadii deoarece a fost curarizat sau a primit alte medicamente care alterează starea de conştienţă.

Tabloul clinic al sindromulu Reye prezintă unele aspecte particulare **la vârsta de sugar**:

- debutul este marcat de semne respiratorii (tahipnee, detresă respiratorie, apnee);
- poate apare instabilitatea temperaturii corporale (febră de tip central sau hipotermie);
- convulsiile sunt frecvente;
- hepatomegalia şi hipoglicemia sunt semnalate într-un număr important de cazuri;
- debutul nu se poate corela întotdeauna cu o infecţie virală premergătoare.

Examene paraclinice

Examenele **nespecifice** reflectă alterarea funcţiei hepatice:

- creşterea transaminazelor
- creşterea amoniemiei
- prelungirea TQ
- hipoglicemie
- hiperbilirubinemie (rar)

LCR este de cele mai multe ori normal, putând exista uneori o glicorahie scăzută (concordantă cu hipoglicemia). Din cauza edemului cerebral acut cu hipertensiune intracraniană, puncţia lombară este contraindicată în cazurile tipice de boală. Dacă se impune diagnosticul diferenţial cu o meningită acută, puncţia lombară se va temporiza până la exluderea unei hipertensiuni intracraniene marcate (prin examen de fund de ochi şi/sau tomografie cerebrala computerizată) şi până la asigurarea condiţiilor pentru ventilaţia asistată la nevoie a pacientului.

Explorările **specifice** vizează evidenţierea deficitelor enzimatice mitocondriale.

Diagnosticul pozitiv

Criteriile diagnostice utilizate de CDC sunt:

- encefalopatie acută neinflamatorie, cu alterarea stării de conştienţă;
- anomalie hepatică cu steatoză microveziculară la puncţia biopsie hepatică;
- amoniemie crescută;
- citoliză hepatică cu creşterea TGP şi TGO de peste trei ori valoarea normală;
- absenţa altor etiologii pentru a explica edemul cerebral şi anomaliile hepatice;
- mai puţin de 8 elemente/mm^3 în LCR-ul prelevat la puncţia lombară;
- biopsie cerebrală cu edem cerebral neinflamator.

Diagnosticul diferenţial

Se impune uneori cu:

- encefalita virală;
- hematom epidural sau subdural (trebuie căutat istoric de traumatism cranio-cerebral);
- intoxicaţii cu ciuperci (amatoxine);
- intoxicaţii cu organofosforate sau carbamaţi;
- insuficienţă hepatică şi alte hepatite;
- meningită.

În plus la sugar, uneori trebuie diferenţiat de:

- gastroenterite;
- anomalii metabolice.

Tratament

Bolnavul va fi îngrijit într-o secţie de Terapie intensivă, bine utilată, în vederea monitorizării complexe, inclusiv a presiunii intracraniene şi a presiunii venoase centrale.

Se va evita stimularea şi manipularea inutilă a pacientului deoarece orice stimul suplimentar poate agrava edemul cerebral.

Se instituie de urgenţă perfuzie cu glucoză hipertonă (10% sau chiar 20-30%) în vederea corectării hipoglicemiei şi a diminuării catabolismului proteic şi lipidic excesiv.

După corectarea unei eventuale deshidratări, volumul de lichide perfuzate se reduce la 60% din necesarul lichidian de întreţinere, această restricţie lichidiană vizând prevenirea sau limitarea edemului cerebral.

Hipertensiunea intracraniană este cea mai importantă problemă şi diminuarea sa este cea mai mare urgenţă terapeutică. În acest sens pe lângă glucoza hipertonă amintită se va administra Manitol 0,5g/kg/doză. Dacă Manitolul este insuficient în reducerea presiunii intracraniene pot fi încercate: terapia cu thiopental, hipotermia sau craniectomia decompresivă.

Hipoxia tisulară trebuie combătută prin intubaţia orotraheală şi ventilaţie asistată.

Tratamentul complicaţiilor metabolice cu:

- lactuloză care reduce nivelurile crescute ale amoniemiei ce contribuie la instalarea encefalopatiei acute. Lactuloza realizează acidifierea lumenului intestinal, facilitând conversia amoniacului intestinal în ion de amoniu, care este excretat în scaun.
- arginină care procură substanţe pentru partea neafectată a ciclului ureei şi contracarează dificienţa ornitinei.

În prezenţa simptomelor legate de deficitul factorilor complexului protrombinic se impune tratament substitutiv cu plasmă.

Folosirea corticoizilor în tratamentul sindromului Reye nu este recomandată, deoarece aici edemul cerebral este citotoxic, iar steroizii sunt eficienţi în edemul vasogenic.

Evoluţie, complicaţii, prognostic

Evoluţia este de obicei gravă şi prognosticul rezervat. Ca şi complicaţii pot apare: pancreatita acută, insuficienţa renală, secreţia inadecvată de ADH sau edem pulmonar neurogen.

Deşi există posibilitatea vindecării, mortalitatea este mare (20-50%). Jumătate dintre cei care supravieţuiesc vor avea sechele neurologice.

Profilaxie

Singura posibilitate de profilaxie în prezent constă în evitarea utilizării aspirinei ca antitermic în bolile acute febrile ale sugarului şi copilului.

IX.1. METODE DE EXPLORARE PARACLINICĂ A APARATULUI RENO-URINAR

ANDREEA MONICA NISTOR, N. NISTOR

I. Analiza completă a urinii, inclusiv a sedimentului urinar, este prima etapă pentru diagnosticul afectării renale. Pentru aceasta este foarte importantă recoltarea corectă a urinii, având particularităţi la nou născut şi sugar. Ea se va recolta după toaleta organelor genitale externe. La această vârstă, colectarea urinii în pungi speciale de plastic, prevăzute cu suprafeţe adezive, constituie metoda cea mai utilizată de recoltare.

Aspectul şi culoarea urinii, volumul eliminat în 24 ore, pot aduce informaţii valoroase. În sumarul de urină se poate evidenţia, calitativ, o eventuală proteinurie, caz în care va trebui dozată în urina din 24 de ore (metoda cantitativă).

Sedimentul urinar permite evaluarea calitativă a eliminării prin urină a hematiilor, leucocitelor şi cilindrilor, dar date mai exacte se obţin prin determinarea cantitativă a acestora în volumul urinar/minut (proba Addis). Dacă se utilizează microscopul cu contrast de fază, în cazul unei hematurii, se poate diferenţia dacă ea este glomerulară sau nonglomerulară. În urină se mai poate determina glicozuria, prezentă în diabetul zaharat, sindrom Fanconi (defect de reabsorbţie a glucozei în tubul proximal), nefrite interstiţiale, intoxicaţii cu metale grele. Se mai poate determina ph-ul urinar, în urina proaspată, fie cu ajutorul bandeletelor, fie cu ph-metru.

II. Examene bacteriologice (urocultura), pentru care urina trebuie să fie recoltată steril, după o toaletă riguroasă cu apă şi săpun. Urina va fi recoltată într-un recipient steril, din jetul mijlociu. Recoltarea prin puncţie suprapubiană este o metoda invazivă, rar folosită.

III. Retenţia azotată (uree, creatinină, acid uric) aduce informaţii referitoare la funcţia excretorie a rinichilor. Creatinina serică este mai puţin expusă unor factori extrarenali, ea depinzând de masa musculară, de aceea valoarea serică a ei variază cu vârsta, fiind mai mică la naştere şi crescând odată cu sporirea masei musculare, dar la toate vârstele este sub 1mg/dl.

IV. Clearance – ul (Cl) noţiune introdusă de Van Slyke, exprimă cantitatea de plasmă epurată de către rinichi în unitatea de timp, pentru o substanţă dată.

Se urmăresc clearance-urile a două categorii mari de substanţe:

- substanţe ce nu se reabsorb şi nu se secretă de către tubii renali - filtratul glomerular;
- substanţe ce sunt epurate complet - fluxul plasmatic renal.

Creatinina este produsul metabolic al creatinei şi fosfocreatinei, ambele prezente aproape în exclusivitate în muşchi. Producţia endogenă de creatinină este constantă în condiţiile în care masa musculară rămâne constantă.

Determinarea clearance-ului la creatinină este proba funcţională renală cu cea mai largă utilizare în clinica medicală, fiind folosită pentru estimarea ratei filtrării glomerulare, deoarece toată creatinina filtrată glomerular este excretată în urină. Avantajul metodei constă în faptul că valorile sunt independente de aportul exogen de proteine şi de diureză.

La copii se aplică formula: **Cl (ml / min)=0.55x talia (cm)/ creatinina serica (mg/dl)** (la nou-născuţii la termen şi în primul an de viaţă se înmulţeşte 0.45 cu talia / creatinina serică). De asemenea clearance-ul la creatinină poate fi estimat dintr-o singură determinare a creatininei serice utilizand nomograme, pe baza vârstei, greutăţii şi nivelului creatininei serice.

Recomandări pentru determinarea clearance-ului creatininei:

- explorarea funcţiei renale (detectarea reducerii ratei filtrării glomerulare în situaţiile în care nivelul creatininei serice este încă normal);
- monitorizarea insuficienţei renale şi stabilirea momentului începerii dializei ;
- ajustarea dozelor la pacienţii care primesc tratament cu medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, metotrexat, cisplatin).

Limitele şi interferentele metodei:

- condiţii fiziologice: efortul fizic şi sarcina pot creşte valoarea clearance-ului la creatinină. Clearance-ul la creatinină prezintă variaţii circadiene, cele mai mici valori fiind în timpul noptii, când pacientul doarme.
- condiţii patologice: în caz de sindroame hiperkinetice, arsuri, intoxicaţie cu monoxid de carbon, obezitate, edeme, ciroză, diabet, sindrom nefrotic, epuizare musculară se pot inregistra creşteri ale clearance-ului la creatinină. În insuficienţa cardiacă severă clearance-ul la creatinină este mai mic decât cel corespunzător ratei filtrării glomerulare reale prin creşterea reabsorbţiei tubulare a creatininei. Spre deosebire de clearance-ul la inulină, care este metoda de referinţă pentru determinarea ratei filtrării glomerulare, valorile obţinute prin utilizarea clearance-ului la creatinină sunt mai mari, deoarece 10-14 % din creatinina urinară este secretată de către tubii renali.

În general, măsurarea clearance-ului la creatinină nu este necesară dacă nivelul creatininei serice este >3 mg/dl. În aceste condiţii rata filtrării glomerulare este <20 ml/min/1.73 mp, iar devierea clearance-ului de creatinină către valori crescute este semnificativă prin creşterea secreţiei tubulare şi a eliminării intestinale a creatininei.

Concentraţiile serice scăzute ale creatininei la sugari şi copii fac testul dificil şi inexact.

Interferenţe cu medicamente:

Creşteri:

- aminoacizi, furosemid, metilprednisolon, carbenoxolona.

Scăderi:

- diazoxid, diuretice tiazidice, triamteren, heroina şi canabis (efect tranzitoriu), medicamente care scad filtrarea glomerulară, cortizon, enalapril, epinefrina, lavarterenol (efect slab), blocanţi ganglionari, histamina, isoproterenol, lisinopril, oxprenolol, propranolol, somatostatin, medicamente nefrotoxice.

Pe lângă măsurarea debitului de filtrare glomerulară există posibilitatea de a evalua permeabilitatea selectivă a glomerulului utilizând clearance-urile fracţionate a dextranilor neutri de diferite greutăţi moleculare.

Cistatina C a fost propusă ca un nou marker al funcţiei glomerulare, având avantaj fată de creatinină că, la copilul peste 1 an, nu variază nici cu vârsta şi nici cu masa musculară.

V. Evaluarea funcţiei tubulare

Funcţiile cele mai importante ale tubilor renali vizează menţinerea unei balanţe normale a lichidelor, electroliţilor şi a echilibrului acido-bazic.

Capacitatea rinichiului de a concentra urina se evaluează prin determinarea densităţii urinii sau osmolarităţii ei.

Densitatea urinară, este raportul între greutatea unui volum de urină şi cea a unui acelaşi volum de apă distilată, ea reflectînd indirect concentraţia de solviţi din urină. Când densitatea este mai mică de 1010 se vorbeşte de izostenurie, iar când este mai mică de 1007, de hipostenurie.

Densitatea se poate determina cu urodensitometrul sau cu instrumente bazate pe măsurarea indicelui de refracţie a solviţilor. Ea poate însă fi influenţată de prezenţa unei cantităţi mari de proteine în urină (ex. în sindromul nefrotic) sau de glicozurie, substante de contrast sau unele medicamente. De aceea, mai precisă este osmolaritatea urinară care se referă la numărul de molecule active osmotic din

solviţii aflaţi într-o unitate de soluţie şi sunt reprezentaţi în mOsm/ l apă. Echipamentul de determinare a ei însă nu este de uz curent, dar există o formulă pentru calculul aproximativ al osmolarităţii urinare.

Capacitatea rinichiului de a concentra urina este afectată la copiii cu insuficienţă renală cronică şi în boli renale cu afectare primară interstiţială sau tubulară:

- pielonefrite
- nefrite interstiţiale
- necroză tubulară acută
- nefropatie hipopotasemică
- hipercalcemie

Capacitatea de concentrare mai este afectată în caz de diabet nefrogenic (tubii renali nu răspund la acţiunea vasopresinei) sau diabet insipid (insuficienţa secreţiei de hormon antidiuretic de către hipofiză).

Funcţia tubulară se poate studia la nivelul fiecărei părţi a tubului: proximal, ansă Henle, canal distal sau canal colector.

Tabel I. Localizarea şi caracteristicile anomaliilor tubulare renale

Afectare tubulară	**Disfuncţie tubulară**	**Semne biologice**
Tub proximal	Scade reabsorbţia de: - sodiu, potasiu - bicarbonaţi - glucoză - fosfaţi - acid uric - acizi aminaţi	- pierdere de Na şi de K - acidoză tip II - glicozurie - nivelul de reabsorbţie a fosfaţilor < 85 % - fracţie excretată > 10 % - aminoacidurie crescută
Tub distal	Scade reabsorbţia de Na. Scade secreţia de: - potasiu - hidrogen	• creşte fracţia excretată de Na • hipo sau pseudohipoaldosteronism
Medular	Scade reabsorbţia de: - sodiu - apă	- defect de concentraţie a urinii - diabet insipid

În prezenţa unei acidoze metabolice hipercloremice fără gaură anionică, trebuie căutată o anomalie a funcţiei tubului proximal sau distal. În mod normal, rinichiul reabsoarbe toţi bicarbonaţii fibraţi: 90 % în tubul contort proximal şi 10 % în cel distal. Bilanţul acidobazic este echilibrat în tubul distal unde sunt secretaţi în lumenul tubular atâţi protoni cât este necesar pentru echilibrarea balanţei.

Mecanismele secreţiei de protoni în tubul colector depinde de mai mulţi factori:

- activitatea normală a pompelor de protoni, N^+, K^+ adenozin trifosfatază în celulele tubului distal;
- prezenţa sodiului în cantitate suficientă în lichidul tubular pentru a permite crearea unui gradient electric favorabil secreţiei de protoni;
- cantitate şi activitate normală a aldosteronului în celulele distale;
- masă nefronică suficientă pentru a obţine producţia adecvată de NH_3 în tubul proximal;
- cantitate suficientă de fosfaţi pentru a permite menţinerea pH-ului urinar.

Ultimii doi factori, NH_3 şi fosfaţii, sunt principalii acceptori de protoni în urină.

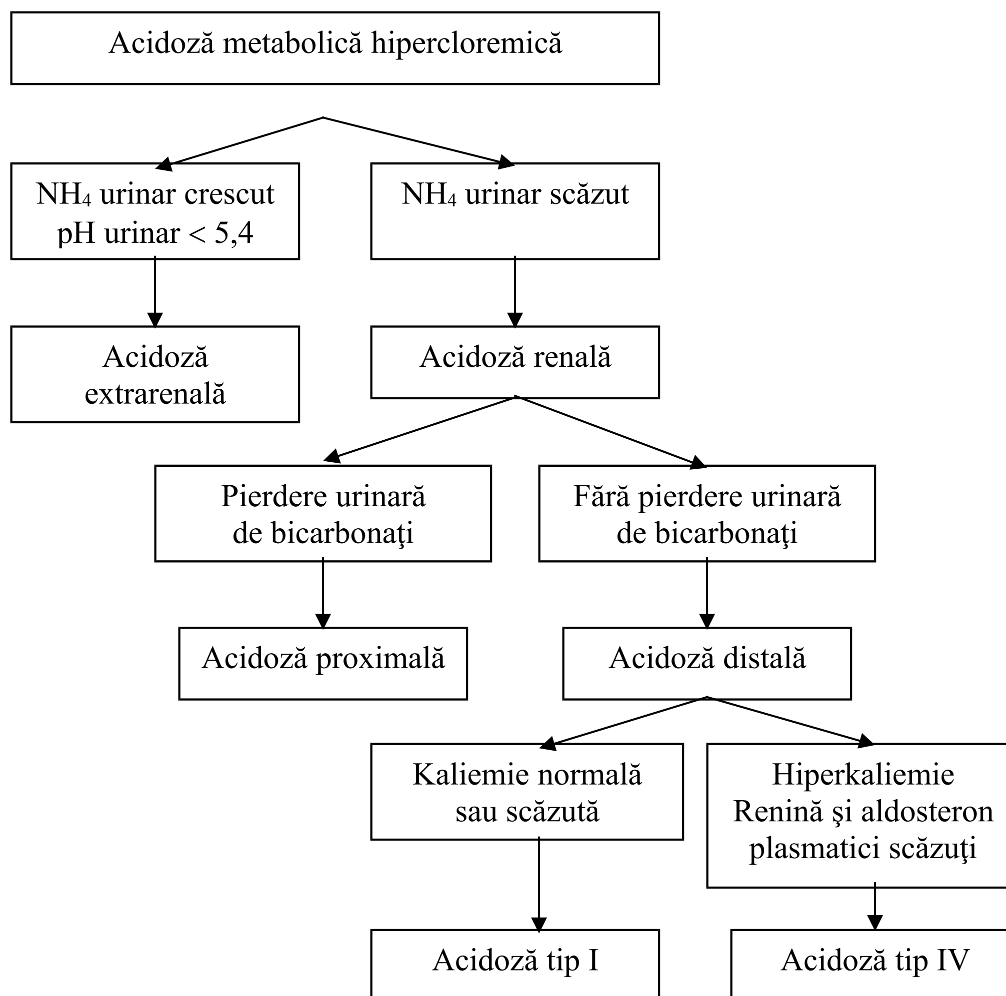


Fig. 1. Atitudinea în prezenţa ureei acidoze metabolice

Au fost propuse mai multe metode pentru a studia această funcţie renală complexă:

1) Metoda de acidifiere a urinilor.

Constă în studiul pH-ului urinar şi măsurarea debitului ionilor de H^+ excretaţi de rinichi în situaţie de acidoză, la o bicarbonatemie < 18 mmol/ l.

Dacă copilul este spontan în acidoză, urinile sunt studiate fără încărcare acidă prealabilă. În caz contrar, o doză de încărcare cu clorură de amoniu po (0,05-0,25 g/ kg administrată cu prudenţă şi monitorizarea copilului) permite obţinerea nivelului de acidoză dorit.

Se vor determina în sânge pH-ul, presiunea parţială a CO_2 (PCO_2), bicarbonatemia, natremia şi kaliemia, înainte şi după priza de clorură de amoniu. Urinile sunt recoltate prin micţiuni spontane din două în două ore până la 8 ore după administrarea de NH_4Cl. În urinile proaspete se dozează: pH-ul, aciditatea titrabilă, bicarbonaturia şi amoniuria. La fiecare eşantion se va măsura sistematic debitul filtrării glomerulare prin clearance-ul de creatinină. Debitul ionilor de N^+ este calculat ca fiind suma dintre aciditatea titrabilă (AT) şi amoniurie (NH_4^+) minus bicarbonaturia. El este exprimat în µmol/ min/ 1,73 m^2 sau în µmol/ 100 ml FG. Normal în cursul metodei, pH-ul urinar trebuie să scadă < 5,4 şi debitul de ioni de N^+ să fie peste 75 µmol/ min/ 1,73 m^2, în cel puţin un eşantion. Raportul NH_4^+/ AT este în general ≥ 1,5, iar bicarbonaturia trebuie să fie nulă. Normal calciuria creşte în urinile emise în condiţii de acidoză.

2) Măsurarea gradientului de PCO_2

Acest test vizează aprecierea de manieră indirectă a capacităţii tubului distal de a secreta protoni. Contrar testului precedent, el este efectuat la pacienţi în situaţii de alcaloză metabolică, obţinută prin încărcarea alcalină cu bicarbonat de Na care trebuie să determine un pH urinar > 7,60 şi o bicarbonaturie > 40 mmol/ l. În aceste condiţii, canalul colector secretă protoni şi transformă HCO_3^- în CO_2 şi H_2O. CO_2 nu poate retrodifuza în această parte a tubului şi PCO_2 urinară este atunci peste 20 mmHg faţă de cea din sânge. Această diferenţă de PCO_2 între sânge şi urină demonstrează capacitatea de secreţie distală a protonilor.

3) Determinarea pragului renal de bicarbonaţi

Bicarbonatemia la care apare bicarbonaturie a fost numită prag renal de bicarbonaţi. Acesta este la adulţi între 24-26 mmol/ l, fiind mai scăzut la copil şi anume de 22-24 şi în jur de 20 mmol/ l la nou-născut. Metoda vizează determinarea acestui prag. Într-un prim timp trebuie scăzută bicarbonatemia până la dispariţia bicarbonaturiei sau scăderea bicarbonatemiei la 15 mmol/ l. O perfuzie cu bicarbonat de Na (1 mmol/ kg/ oră) permite creşterea progresivă a bicarbonatemiei; la fiecare micţiune se măsoară bicarbonaturia. În timpul metodei trebuie însă supravegheat atent pacientul pentru că există mai multe riscuri:

- risc de deshidratare dacă soluţia este prea concentrată;
- risc de hipokaliemie, putând fi necesară suplimentarea cu KCl;
- risc de supraîncărcare hidrosalină la copiii cu insuficienţă renală avansată sau hipertensivi; aceste două categorii de pacienţi trebuie apriori excluşi din indicaţiile metodei.

Interpretarea testelor

În afara insuficienţelor renale, în prezenţa unei acidoze metabolice hipercloremice, scopul metodelor este de a determina dacă acidoza este renală şi dacă afectarea este proximală sau distală (Tabel II). Acidoza de tip proximal, tip II, este definită printr-o excreţie de bicarbonaţi peste 15 % din cantitatea filtrată atunci când bicarbonatemia s-a normalizat.

Tabel II. Caracteristicile funcţionale ale acidozelor

	Acidoză tubulară proximală	**Acidoză tubulară distală (tip I)**	**Acidoză tubulară distală (tip IV)**
Kaliemie	Scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau crescută
Bicarbonaturie în acidoză (% din bicarbonaţi filtraţi)	+++ > 10-15 %	uşoară < 10 %	uşoară < 10 %
pH urinar în acidoză	< 5,4	> 6,2	variabil
Debit de protoni în acidoză	Normal > 80 µmol/min/1,73 m^2	< normal	< normal
NH_4/ aciditate titrabilă în acidoză	> 1,5	< 1,5	< 1,5
Gradient de PCO_2în acidoză	> 20 mmHg	< 20 mmHg	variabil
Semne asociate posibile	Glicozurie Aminoacidurie	Nefrocalcinoză Surditate	Hiporeninemie Hipoaldosteronism

Capacitatea de secreţie distală a protonilor este în general normală, cum o atestă gradientul de PCO_2 peste 20 mmHg. În timp ce bicarbonatemia este inferioară pragului de bicarbonaţi, pH-ul urinar poate atinge valori sub 5,4 şi debitul de ioni de N^+ poate fi normal.

În acidozele tubulare distale clasice, tipul I, în acidoză pH-ul urinar este întotdeauna peste 6,2; bicarbonaturia totdeauna prezentă dar uşoară, inferioară la 10 % din bicarbonaţii filtraţi şi debitul de ioni N^+ totdeauna scăzut. Se asociază o hipokaliemie în majoritatea cazurilor.

În acidozele de tip IV, defectul de acidifiere poate fi mai puţin intens şi adesea disociat: scăderea variabilă a pH-ului urinar în acidoză, gradient de PCO_2 variabil; constant este găsit un defect cantitativ de secreţie de protoni, în particular amoniurie.

Într-o acidoză legată de o insuficienţă renală importantă (clearance de creatinină < 30 ml/ min/ 1,73 m^2) sunt observate următoarele caracteristici:

- scăderea normală a pH-ului urinar;
- debit de protoni insuficient, în special în ce priveşte amoniuria.

Dar dacă excreţia de protoni este corectă pentru 100 ml de filtrat glomerular, aceasta antrenează o normalizare aparentă a valorilor. În această situaţie, legat de reducerea nefronilor, defectul este cantitativ, fiecare nefron funcţionând de manieră satisfăcătoare.

VI. Explorarea unei anomalii a balanţei sodice

1) Cercetarea unei pierderi globale de sodiu.

Se realizează prin măsurarea natriurezei pe 24 de ore după o restricţie sodică de 0,3 mmol/kg/24 ore impusă timp de 4-5 zile.

În prezenţa unei deshidratări cu sau fără hiponatremie, constatarea unei natriureze de peste 30 mmol/l este în favoarea unei pierderi renale de Na. În această situaţie dozarea reninei şi aldosteronului plasmatic sunt indispensabile. Ele permit eveluarea mecanismului pierderii de sare: renina plasmatică este cu atât mai crescută cu cât pierderea de sare este mai importantă. Aldosteronul este crescut dacă pierderea de sare este renală. Dacă este scăzut este vorba de o insuficienţă de secreţie suprarenală. În pseudohipoaldosteronismul legat de o anomalie funcţională a canalului epitelial de Na sau o anomalie a receptorilor la mineralocorticoizi, aldosteronul este şi rămâne crescut cât timp va exista dezechilibru sodat.

2) Măsurarea excreţiei fracţionate de sodiu prin metoda clearance-urilor

Teoretic, această metodă permite localizarea unei tulburări a reabsorbţiei Na la nivelul tubului proximal, la nivelul părţii celei mai distale a tubului sau a ramurei ascendente a ansei Henle.

Protocolul metodei: iniţial se verifică natremia care trebuie să fie > 135mmol/l. Se administrează p.o. 20 ml / kg de apă în 20 minute şi se începe perfuzia cu soluţie hipotonă (50% apă distilată şi 50% soluţie 9g/l de NaCl), 2 litri / 1,73 m^2 pe o perioadă de 2 ore. Se dozează în plasmă şi urină (de 6 ori tot la 20 minute) osmolaritatea, Na, K şi clorul. Se calculează debitele urinare în ml/min, clearance-urile de Na, Cl, a sumei cationilor (Na+K), al apei libere şu clearance-ul osmolar.

Sodiul eliberat la nivelul tubului distal este evaluat prin suma: clearance de clor (sau al sumei cationilor) + clearance-ul apei libere. Dacă acest indice este normal, înseamnă că reabsorbţia proximală de Na este normală.

Fracţia de Na reabsorbit în tubul distal, este evaluată prin raportul: clearance-ul apei libere (evaluând cationii reabsorbiţi în ramura ascendentă a ansei Henle) / clearance-ul Na eliberat în tubul distal.

Rezultatele acestei metode sunt foarte perturbate în sindromul Bartter, în care reabsorbţia de NaCl în ramul ascendent al ansei Henle este foarte diminuat.

VII. Explorarea unei anomalii a balanţei potasiului

Potasiul se reabsoarbe cvasicomplet la nivelul tubului contort proximal şi al ansei Henle.
Bilanţul potasiului este echilibrat datorită aldosteronului care reglează secreţia distală de K.

În faţa unei hipokaliemii, răspunsul renal normal este o kaliureză uşoară, sub 10mmol/l. Măsurarea gradientului transtubular de potasiu (GTTK) permite această eveluare. Astfel, se măsoară concentraţia de K şi de osmoli într-un eşantion din plasmă şi în unul din urina proaspătă, de dimineaţă. GTTK este raportul diferenţelor acestor concentraţii:

$$GTTK=(U/P)k / (U/P)\ osmoli$$

Valorile de referinţă medii sunt:

- 7,8 (extreme 4,9-15,5) la sugar;
- 6 (extreme 4,1-10,5) la copilul>1 an.

În hipokaliemiile de origine nonrenală, GTTK este în jur de 1 şi invers în hipokaliemiile date de un hiperaldosteronism, acest raport este crescut la 7-12. În hiperkaliemia legată de un hipoaldosteronism sau un pseudohipoaldosteronism, acest raport este scăzut, între 1,6-4,1, semnificând deficienţa de acţiune a hormonului mineralocorticoid.

VIII. Explorarea unei poliurii

Permite diferenţierea în cazul unui diabet insipid nefrogenic de unul de tip central.

În mod normal, rinichiul poate adapta diureza la nevoile organismului, crescând mai mult sau mai puţin reabsorbţia apei în tubul colector. Această reabsorbţie este sub dependenţa hormonului hipotalamic antidiuretic, vasopresina. El permite acţiunea acvaporinei de tip 2, care va determina transferul apei la polul apical al celulei (deschiderea „porilor”). La subiectul normal, restricţia hidrică antrenează o diminuare a diurezei, crescând osmolaritatea urinilor. Pentru a explora această funcţie de concentrare au fost propuse 2 tipuri de teste:

1. Testul restricţiei hidrice

Constă în diminuarea aporturilor hidrice:

- la sugar: se vor da 1 sau 2 biberoane preparate cu ½ din cantitatea de apă normală;
- la copilul peste 10 kg, de seara până dimineaţa se va adminstra un regim uscat, fiind suprimate toate alimentele lichide şi toate băuturile.

În caz de poliurie importantă este necesară urmărirea atentă a greutăţii copilului pentru a evita deshidratarea.

Dimineaţa spre ora 7-8 se vor colecta urinile şi se va măsura osmolaritatea.

2. Testul la Minirin

Minirinul este un derivat sintetic de arginin-vasopresină, cu acţiune antidiuretică rapidă, puternică şi prelungită. El este administrat pe cale nazală (recent a aparut şi forma orală) în doză de 10 μg la copilul <10 kg şi 20 μg la cel peste 10 kg.

Urinile vor fi recoltate din oră în oră la copilul mare şi la fiecare micţiune spontană la sugar, în următoarele 5 ore după administrarea de Minirin.

Valorile de referinţă ale osmolarităţii urinare observate la copil după administrarea de Minirin sunt:

- sub vârsta de 3 luni:750 ± 300 mOsm/kg (medie± 2 derivaţii standard);
- 3-12 luni: 1000 ± 300 mOsm/kg;
- după 2 ani: 1050 ± 250 mOsm/kg.

Interpretare:

Absenţa răspunsului la restricţia hidrică dar un răspuns pozitiv la Minirin indică o tulburare de secreţie a hormonului antidiuretic (diabet insipid de origine centrală). Un răspuns negativ la ambele tipuri de teste semnifică o tulburare de concentrare de origine renală.

IX.Investigaţii imagistice:

Ecografia constituie examenul imagistic iniţial la toţi copiii suspectaţi de o afecţiune renală. Este examenul care va determina ordinea efectuării unor alte eventuale explorări prezentate în tabelul III.

Tabel III . Examene imagistice renale la copil

Investigaţia	Descriere	Indicaţii
Uretrocistografia retogradă micţională	Cateterismul vezicii. Aprecierea mărimii şi formei vezicii urinare.Detectează un RVU. Este singurul examen care permite vizualizarea anomaliilor uretrale la băieţi	Suspiciune de VUP. Dilataţii ureterale. Infecţii urinare la băieţii sub 1 an.
Cistografie izotopică directă	Cateterismul vezicii şi constrast izotopic.	Prima investigaţie la fete şi pentru a urmări sugarii care nu au avut încă acces la uretro-cistografie. Iradierea mai mică faţă de cistografia izotopică indirectă.
Cistografia micţională ecografică	Catetersimul vezicii şi contrast ultrasonografic.	Aceleaşi ca pentru examenul anterior.
Cistografia izotopică indirectă	Scintigrafie izotopică dinamică urmată de micţiune pentru a cerceta un RVU.	Urmărirea RVU la copii continenţi. Furnizează informaţii funcţionale asupra rinichilor.
Scitigrafia cu DMSA (acid dimercapto-succinic)	Izotopul se va fixa pe rinichi.	Căutarea cicatricilor renale după IU. Căutarea ţesutului renal funcţional nedetectat la ecografie. Evaluarea separată a funcţiei fiecărui rinichi.
Scitigrafia cu DTPA (acid dietilen-triamin-penta-acetic)	Scintigrafie izotopică renală dinamică.	Evaluarea separată a funcţiei renale şi a excreţiei.
Scintigrafia cu Tc-MAG3 (mercaptoacetiltriglicină)	Izotopul este filtrat prin rinichi şi trece în urină. După 30 min, în timpul micţiunii se poate evidenţia RVU.	Evaluarea postoperatorie a sistemului colector. Cistografie indirectă. După transplant renal Scintigrafie renală sub captopril pentru HTA renovasculară.
Urografia intravenoasă	Injectarea i.v. a substanţei de contrast. Radiografii secvenţiale ale rinichilor şi vezicii.	Pentru obiectivarea morfologiei calicelor. În bilanţul unei litiaze. Pentru vizualizarea morfologiei ureterelor. Duplicaţii complexe.

X. Investigaţii urodinamice

Bilanţul urodinamic la copil este dificil de realizat şi de interpretat, datorită variaţiei valorilor normale în funcţie de vârstă. El se va efectua doar dacă examenul clinic şi celelalte investigaţii paraclinice nu au permis precizarea tulburării micţionale.

Vor fi doar enumerate principalele investigaţii urodinamice şi indicaţiile lor la copil.

Principalele investigaţii urodinamice:

- debitmetria
- cistomanometria:
  - convenţională
  - ambulatorie
- presiunea uretrală
- examen video-urodinamic

Indicaţiile examenelor urodinamice la copil:

- tulburări funcţionale vezico-sfincteriene
- vezică neurogenă
- vezică neurogenă în context de malformaţie ano-rectală
- vezică meurologică după chirurgie tumorală pelvină
- infecţie urinară
- valvă de uretră poesterioară.

IX.2. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

N. NISTOR

Terminologie

Infecţia tractului urinar (ITU) constă în afectarea căilor urinare cu posibilitatea extinderii procesului infecţios şi la parenchimul renal.

Din punct de vedere microbiologic, în majoritatea situaţiilor, dezvoltarea a peste 10^5 microorganisme / ml de urină dintr-o probă recoltată corect, din jetul mijlociu, indică infecţie (bacteriurie semnificativă). Totuşi, în anumite cazuri de infecţie urinară propriu-zisă, bacteriuria semnificativă poate fi absentă. În probele de urină obţinute prin aspiraţie suprapubiană sau prin cateterizare, chiar 10^2-10^4 indică în general o infecţie . În schimb, peste 10^5 bacterii/ml urină, în urina recoltată din jetul mijlociu, ocazional, poate fi datorată contaminării probei.

ITU simptomatică defineşte asocierea la bacteriuria semnificativă a unor simptome ca micţiuni imperioase, eventual lombalgii şi febră.

Bacteriuria asimptomatică se întâlneşte la copilul aparent sănătos, în special la fetiţele de vârstă şcolară, la care se depistează o bacteriurie semnificativă prin teste screening.

ITU recurentă constă în repetarea frecventă a ITU simptomatice, după intervale asimptomatice, de obicei cu germeni diferiţi.

Recăderea infecţiei urinare constă în decelarea în tractul urinar a aceluiaşi germene şi apare mai ales în malformaţii ale tractului urinar sau în caz de litiază renală.

După sediul infecţiei se deosebesc:

- ITU joasă (cistită acută) ce constă în inflamaţia mucoasei vezicii urinare care determină micţiuni imperioase, polakiurie şi disurie, dar fără febră;
- ITU înaltă (pielonefrită acută) care constă în infecţia parenchimului renal manifestată prin febră, lombalgii şi uneori semne de infecţie sistemică.

Epidemiologie

La nou-născut şi sugarul sub 3 luni, predomină la sexul masculin, iar după această vârstă la sexul feminin. Aceste infecţii apar la 1-3% din fetele de vârstă şcolară, iar apoi incidenţa creşte mult odată cu începerea vieţii sexuale, în adolescenţă.Rata recurenţelor este şi ea mai mare la sexul feminin.

Bacteriuria asimptomatică se poate rar întâlni şi la preşcolari şi sugari, dar este mult mai frecventă la fetele de vârstă şcolară, fiind excepţional de rar depistată la băieţi.

Etiologie

Sunt implicate multe microorganisme, dar de departe, cei mai frecvenţi agenţi sunt bacilii gram-negativi. *E. coli* determină aproximativ 80% din infecţiile acute la pacienţii fără malformaţii sau litiază.

Alţi bacili gram-negativi, în special *Proteus* şi *Klebsiella* şi ocazional *Enterobacter*, sunt responsabili, în proporţie mai mică de ITU necomplicate. Aceste ultime microorganisme, plus *Serraţia* şi *Pseudomonas* au un important rol în infecţiile recurente şi infecţiile asociate cu obstrucţie, calculi sau manevre urologice.

Speciile *Proteus* prin proprietatea de a produce urează şi speciile *Klebsiella* prin producerea de mucus şi polizaharide extracelulare, predispun la formarea calculilor şi sunt izolate mai frecvent la pacienţii cu litiază renală.

La pacienţii cu manevre instrumentale anterioare sau calculi renali poate fi implicat şi stafilococul auriu, decelarea lui semnificând, de obicei, pielonefrită.

Ureoplasma urealyticum determină uneori cistită, iar adenovirusurile pot cauza cistită acută hemoragică la copii, deseori în epidemii.

La pacienţii diabetici sau cateterizaţi, infecţia cu *Chlamidia* şi specii fungice este frecventă şi, uneori, progresează spre infecţie invazivă simptomatică.

Patogenie

Tractul urinar trebuie considerat ca o singură unitate anatomică, conectate printr-o coloană continuă de urină, care se întinde de la uretră la rinichi.

În marea majoritate a ITU, bacteriile dobândesc acces la vezică pe calea uretrei. În circumstanţe normale, bacteriile localizate în vezică sunt rapid diseminate: parţial prin efectele de spălare şi diluţie ale eliminării urinii, dar şi ca urmare a proprietăţilor antibacteriene ale urinii sau mucoasei vezicale. Leucocitele polimorfonucleare din peretele vezicii par, de asemenea, să joace un rol în înlăturarea bacteriuriei. Rolul anticorpilor produşi local este încă neclar.

Pielonefrita pe cale hematogenă apar mai ales la nou-născuţi şi la cei cu boli cronice, imunodeprimaţi sau care primesc tratament imunosupresiv.

Circumstanţe care influenţează patogeneza

1) Anomaliile anatomice interferează cu mecanismul de apărare locală crescând riscul de infecţie. Infecţia suprapusă pe o obstrucţie a tractului urinar poate duce la o distrucţie rapidă a ţesutului renal.

Refluxul vezico-ureteral (RVU) este frecvent la copiii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, dar cu infecţie. El este definit ca reflux al urinii din vezică, ascendent, în uretere şi uneori în pelvisul renal, şi survine în timpul poliuriei sau când creşte presiunea în vezică. O joncţiune vezico-ureterală deteriorată anatomic facilitează refluxul bacteriilor şi astfel infecţia tractului superior.

Alte malformaţii mai rare sunt reprezentate de valva de uretră posterioară la băieţi, prezenţa diverticulilor vezicali sau a ureterocelului. Litiaza urinară predispune la stază şi infecţie, iar prezenţa de corpi străini (catetere, sonde) favorizează infecţia nosocomială.

2) Disfuncţia neurogenă a vezicii. Interferarea cu inervaţia vezicii, aşa cum se întâmplă în afecţiunile măduvei spinării poate fi asociată cu ITU. Infecţia poate fi iniţiată de folosirea cateterelor pentru drenajul vezical şi este favorizată de staza prelungită a urinii în vezică.

3) Factorii genetici influenţează susceptibilitatea la ITU. Numărul şi tipul de receptori de pe celulele uroepiteliale de care se pot ataşa bacteriile sunt cel puţin, în parte, determinate genetic.

Multe din aceste structuri sunt componente ale antigenelor de grup sanguin şi sunt prezente pe eritrocite şi pe celulele uroepiteliale. De exemplu, fimbria P mediază ataşarea *E. coli* de eritrocitele P-pozitive şi este prezentă la aproape toate tulpinile ce determină pielonefrită acută. Invers, indivizii cu grup P-negativ, cărora le lipsesc aceşti receptori, au o probabilitate mică de a face pielonefrită. De asemenea, s-a demonstrat că indivizii nesecretori de antigene de grup sanguin au risc scăzut de ITU recurente. Această predispoziţie poate fi legată de profilul diferit al glicolipidelor determinate genetic care sunt prezente pe celulele uroepiteliale.

4) Factorii de virulenţă bacteriană sunt importanţi. De exemplu, nu toate tulpinile de *E. coli* determină ITU. Cele care produc ITU aparţin, în general, serogrupurilor specifice O, K şi H şi produc hemolizină, având în comun şi alte proprietăţi „uropatogene".

Un prim pas critic în iniţierea infecţiei este aderenţa bacteriilor la celulele uroepiteliale. Atât pentru *E. coli* cât şi pentru *Proteus*, ataşarea bacteriilor la celulele uroepiteliale este mediată de fimbrii (anexe proteice de suprafaţă a bacteriilor). Majoritatea tulpinilor de *E. coli* care determină pielonefrită la cei cu tract urinar normal anatomic posedă un pil special (pilul P) care favorizează ataşarea bacteriilor la uroepiteliu.

Dimpotrivă, la copiii cu anomalii structurale sau funcţionale ale tractului urinar, infecţiile sunt determinate, în general, de tulpini bacteriene cărora le lipsesc aceste proprietăţi uropatogene, deci aceste proprietăţi bacteriene nu sunt necesare pentru producerea infecţiei la cei cu tract urinar compromis.

Localizarea infecţiei

ITU înaltă (pielonefrita) determină de obicei:

- creşterea semnificativă a anticorpilor serici îndreptaţi împotriva antigenului O al tulpinii infectante;
- defect temporar în capacitatea renală de concentrare a urinii;
- uneori formarea de cilindri leucocitari.

ITU joasă (cistita) doar rar determină creşterea titrului de anticorpi, defecte de concentrare sau cilindri leucocitari. Din păcate aceste teste nu se utilizează de rutină.

Proteina C reactivă crescută apare deseori în pielonefrita acută şi rar se întâlneşte în cistită, dar acest reactant de fază acută nu este specific, putând apare şi în alte infecţii.

La sugar şi copilul mic, ITU are foarte frecvent localizare înaltă, motiv pentru care, la această vârstă infecţia trebuie considerată a fi pielonefrită. La această vârstă refluxul vezico-ureteral este mai frecvent şi mai sever şi, de asemenea, există un risc mai mare de leziuni şi cicatrici renale.

Aspecte clinice

Trebuie precizat că nu ne putem baza numai pe semnele clinice în diagnosticarea cu acurateţe a ITU sau în localizarea ei.

Simptomele clinice sunt oarecum corelate cu vârsta:

➢ la nou-născut simptomele sunt nespecifice:
- o scădere în greutate
- o vărsături
- o instabilitate termică
- o dificultăţi de alimentaţie
- o uneori semne de deshidratare
- o icter.

Poate apare şi sepsisul cu hemoculturi pozitive, cu acelaşi germene izolat în urocultură.

➢ la sugar simptomele sunt tot nespecifice:
- o febră de tip septic
- o refuzul alimentaţiei
- o diaree
- o vărsături
- o meteorism abdominal.

Se va urmări caracterul jetului urinar (jetul întrerupt sugerează o valvă de uretră posterioară).

În prezenţa agitaţiei în timpul micţiunii şi a urinilor fetide trebuie suspectată ITU.

➢ copiii preşcolari şi şcolari prezintă un tablou clinic mai specific:
- o cu semne de cistită:
  - disurie
  - polakiurie
  - micţiuni imperioase
  - durere suprapubiană
  - sau hematurie macroscopică (în cistita hemoragică)
- o cu semne de pielonefrită acută:
  - enurezis nocturn sau diurn
  - febră mare
  - dureri în unghiul costovertebral
  - în faza acută a bolii poate fi prezentă hematuria, dar dacă ea persistă trebuie luate în considerare un calcul, o tumoră sau tuberculoza.
  - HTA nu este obişnuită, iar IRA este extrem de rară în pielonefrita acută.

O formă particulară de manifestare a ITU, mai ales la sugar şi copilul mic, este sindromul febril prelungit. De aceea, în orice situaţie de febră prelungită de cauză neprecizată se va suspecta şi ITU şi se vor recolta uroculturi.

Paraclinic

Din punct de vedere paraclinic obiectivele constau în:

- confirmarea diagnosticului;
- identificarea eventualelor malformaţii;
- localizarea, pe cât posibil, a sediului infecţiei.

Examenul urinii:

• examenul sumar de urină poate evidenţia leucociturie/piurie (>10 leucocite/câmp în sedimentul urinar centrifugat sau >250 leucocite/mm^3 în urina necentrifugată). Leucocituria însă se poate întâlni şi în alte situaţii fără a fi ITU:

- deshidratare
- vaginite
- iritaţii uretrale sau meatale
- acidoză tubulară
- nefrite interstiţiale
- glomerulonefrite
- polichistoză renală.

Uneori poate apare proteinurie minimă, iar hematuria microscopică este frecventă (uneori şi macroscopică).

• teste screening: testul nitriţilor (testul Greiss) se bazează pe proprietatea bacteriilor de a sintetiza nitritoxidaza, care transformă nitraţii urinari în nitriţi, dar are o sensibilitate redusă;

• urocultura presupune recoltarea din jetul urinar mijlociu în recipiente sterile sau prin cateterism ori puncţie suprapubiană la nou-născuţi. Aşa cum s-a menţionat, criteriul standard pentru diagnostic constă în prezenţa a peste 10^5 colonii bacteriene pe ml de urină. Se admit pentru diagnostic valori mai mici dacă copilul a primit anterior antibiotice, are poliurie, malformaţie obstructivă unilaterală sau când recoltarea a fost prin puncţie suprapubiană (10^2-10^4 colonii/ml sugerează infecţia).

Piuria, în absenţa bacteriuriei (piurie sterilă), poate sugera infecţia cu agenţi bacterieni neobişnuiţi:

- *Chlamidia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- sau fungi.

Alteori, piuria sterilă poate demonstra afecţiuni nefrourologice neinfecţioase:

- calculi
- anomalii anatomice
- nefrocalcinoză
- reflux vezico-ureteral
- nefrită interstiţială
- boală polichistică.

Examene din sânge:

- hemoleucograma poate evidenţia leucocitoză sau devierea la stânga a formulei leucocitare
- reactanţii de fază acută sunt pozitivi în pielonefrită
- rar hemocultură pozitivă.

Investigaţiile imagistice vizează:

- depistarea unor malformaţii
- decelarea de cicatrici renale

- evaluarea funcţiei renale.

Ecografia fetală reprezintă una din cele mai importante şi recente investigaţii imagistice în evaluarea rinichiului şi a tractului urinar la copil. În tările dezvoltate ea a permis diagnosticul precoce a diferitelor tipuri de malformaţii ale tractului urinar, scăzând morbiditatea asociată faţă de anii anteriori când această patologie era diagnosticată mult mai târziu, în perioada de sugar sau în copilărie.

Clasic, la copil, investigaţia imagistică era obligatorie în următoarele situaţii:

- toţi copiii sub 5 ani cu ITU (inclusiv nou-născuţii)
- toţi pacienţii cu ITU de sex masculin, indiferent de vârstă
- toate cazurile cu ITU recurentă.

În prezent, indicţiile sunt diferite înainte şi după vârsta de 3 ani (fig.1 şi 2).

Prima se va practica ecografia, care este neinvazivă, se poate efectua indiferent de starea bolnavului, ori de funcţia renală şi evidenţiază:

- dimensiunile rinichilor
- modificările sistemului pielocaliceal
- litiaza.

Ecografia nomală însă nu exclude un RVU de grad mic.Ecografia este indicată de urgenţă dacă după iniţierea tratamentului antibiotic nu se observă ameliorarea anticipată. În acest caz ecografia poate evidenţia obstrucţie severă sau un abces renal.

Uretrocistografia micţională retrogradă este metoda cea mai uzuală pentru evidenţierea refluxului vezico-ureteral . Precizarea gradului RVU este importantă, deoarece se cunoaşte că dacă refluxul este de grad mare şi riscul de cicatrici este mai mare. Clasic se indică după 3 săptămâni de la sterilizarea urinii, dar se poate efectua şi mai precoce.

Urografia iv nu se indică de rutină la un copil cu ITU. Ea este indicată doar în situaţiile în care ecografia evidenţiază dilatarea ureterului şi bazinetului, iar cistografia micţională nu indică RVU. Urografia poate preciza:

- dimensiunile renale
- funcţionalitatea renală
- morfologia sistemului pielocaliceal
- uneori cicatricile renale
- sau litiaza.

Ea nu se poate efectua în caz de insuficienţă renală acută datorită potenţialei nefrotoxicităţi a substanţei de contrast. În prezent însă se tinde a se renunţa la urografie în favoarea unei metode mai sensibile: scintigrafia.

Scintigrafia poate fi efectuată cu:

- DTPA care oferă date despre funcţia renală, calculând clearance-ul separat pentru fiecare rinichi
- DMSA ce evidenţiază zone afixatoare corespunzătoare cicatricilor.

Complicaţii

1. Recurenţa infecţiilor tractului urinar este definită ca bacteriurie şi eventual piurie, cu sau fără simptome, apărută după sterilizarea urinii, la scurt timp de la sistarea tratamentului. Incidenţa maximă este în primele 6 luni de la prima infecţie.Este semnificativ mai frecventă în infecţiile cu alţi germeni decât cu E.coli.În cazurile necomplicate, de obicei recurenţele sunt cauzate de alţi germeni decât cei ce au produs infecţia precedentă.

Stadiul final al infecţiilor urinare înalte netratate sau tratate fără succes, este pielonefrita cronică. Factorii de risc în apariţia pielonefritei cronice sunt:

- vârsta mică : rinichiul în dezvoltare este mai susceptibil pentru cicatrizare retractilă, cu diminuarea parenchimului renal;

- gentul patogen : infecţiile urinare cu Klebsiella dau un procent crescut de pielonefrite cronice;
- refluxul vezico-ureteral pare a fi un important factor de risc pentru recurenţe.

Deşi RVU este o afecţiune relativ comună, în prezent există diferenţe de opinii între urologul pediatru, nefrolog şi pediatru în managementul acesteia. O alternativă sigură, simplă şi eficientă este reprezentată de tratamentul endoscopic. Scopul terapiei este prevenirea pielonefritei recurente şi a cicatricilor renale ulterioare. în multe centre de specialitate, tratamentul conservator este preferat, intervenţiile antireflux fiind rezervate cazurilor cu reflux sever, refractare la antibioterapie şi în caz de complianţă parentală îndoielnică. Rezultatele oţinute confirmă faptul ca injectarea endoscopică subureterală a unui material adecvat oferă avantaje semnificative, comparativ cu antibioterapia profilactică pe termen lung. Rata înaltă de succes, absenţa complicaţiilor postoperatorii, durata redusă de spitalizare, susţin acest tip de tratament.

2. Cicatricile renale.Sunt mai frecvente la copil decât la adult. Aceste cicatrici renale sunt mai probabile dacă prima infecţie urinară a survenit la nou născut sau înaintea vârstei de 5 ani. Scintigrafia cu DMSA este utilă atât pentru identificarea acestor cicatrici la copil, cât şi pentru aprecierea funcţiei renale.

3. HTA este o consecinţă a acestor cicatrici renale definitive, apărute după pielonefrită la copil. Se pare totuşi că prevalenţa HTA asociată pielonefritei este independentă de severitatea cicatricilor renale.

Tratamentul ITU

Se poate efectua în spital sau ambulatoriu.

Spitalizarea este recomandată în următoarele situaţii:

- copil sub 6 luni
- care nu acceptă lichide p.o.
- prezintă vărsături persistente
- deshidratare medie-severă
- stare toxică
- febră > 38,5°C
- obstrucţie urinară
- imunodeficienţă
- complianţă scăzută la tratament.

Terapia ITU se poate realiza la domiciliu cu antibiotice p.o. dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:

- stare generală bună
- ITU necomplicată
- acceptarea lichidelor p.o.
- complianţă bună la tratament
- este posibilă urmărirea zilnică.

Din punct de vedere practic, se indică a se începe antibioterapia imediat ce s-a recoltat urocultura (fără a aştepta rezultatul) deoarece se pare că iniţierea precoce a tratamentului antibiotic reduce severitatea cicatricilor renale.

La un copil cu vârsta ţintă (0-2 ani) care prezintă sindrom toxic, este deshidratat şi imposibil de hidratat şi alimentat p.o., se indică spitalizare obligatorie, antibioterapie parenterală până se ameliorează clinic, apoi p.o. până la 10-14 zile (dar nu se vor utiliza antibiotice nefrotoxice, mai ales dacă funcţia renală este compromisă).

Antibioticele frecvent utilizate pe cale parenterală:

- Cefotaxim 100-150 mg/kg/zi în 3-4 prize
- Ceftriaxon 50-75 mg/kg/zi în 1-2 prize

- Ceftazidim 100-150 mg/kg/zi în 3 prize
- Cefuroxim 75-150 mg/kg/zi în 3 prize.

La copiii mai mari, cu stare generală bună, se poate începe antibioterapia p.o., cu unul din următoarele antibiotice:

- Cefuroxim 30 mg/kg/zi în 2 prize
- Ceftibuten 9 mg/kg/zi în priză unică zilnică.

Acidul nalidixic (50 mg/kg/zi în 4 prize) sau Nitrofurantoinul (5-7 mg/kg/zi în 3-4 prize) se pot uneori utiliza la copiii mari, dar nu la sugari şi copiii mici.

Fluorochinolonele în tratamentul ITU la copil

Fluorochinolonele sunt active asupra mai multor germeni gram pozitivi şi gram negativi şi s-au dovedit foarte eficiente în infecţii cu Enterobacter, Serraţia, Pseudomonas şi anumite tulpini de stafilococi meticilino- rezistenţi.Studiile efectuate pe modele animale au arătat că ele au o mare afinitate pentru ADN-ul procariotic, inhibându-l pe cel eucariotic şi impiedicând astfel sinteza de ADN, ceea ce afectează condrocitele la nivel articular. Modificările, în care şi factorul mecanic are un rol important, au fost observate la nivelul articulaţiilor implicate major în susţinerea greutăţii corporale (articulaţia şoldului şi a genunchiului). De aceea a fost o reţinere în utilizarea lor în pediatrie.

Pe un lot de 634 de copii până la 17 ani, din care 1% sub 1 an, trataţi cu chinolone, a căror indicaţii terapeutice s-au axat pe infecţii cu Pseudomonas din fibroza chistică dar şi pe ITU complicate, efectele secundare au fost artralgiile, de obicei reversibile şi aparute numai la lotul de copii cu fibroză chistică.

La un alt lot de copii care au primit o doză medie de 30 mg/kg/zi timp de 3 luni şi la care s-au efectuat examene RMN, nu s-au notat nici un fel de efecte adverse la nivel articular, secundare tratamentului cu chinolone.

Deşi nu sunt recomandate de primă intenţie, chinolonele câştigă teren în terapia pediatrică.

In prezent în ITU cu E. Coli, Klebsiella şi Pseudomonas, în afecţiunile care necesită infecţii chirurgicale, după care apare în general rezistenţă crescută la antibiotice, este recomandat tratamentul cu chinolone.Părinţii trebuie întotdeauna informaţi asupra posibilelor efecte adverse.

Doza recomandată la copil este:

- oral: 15 mg/kg/zi în 2-3 prize;
- iv:10 mg/kg/zi în 2 prize.

În condiţiile în care sunt judicios administrate, fluorochinolonele reprezintă o alternativă în tratamentul anumitor ITU complicate la copil.

Durata tratamentului de atac într-o ITU la copil este 7-14 zile (medie 10 zile). Spre deosebire de adult, la copil nu se recomandă cure mai scurte de 7 zile.

Anumite categorii de copii vor primi ulterior **tratament de întreţinere** cu antibiotice (ex. Cefaclor în doză de 1/4 din cea de atac) şi se vor completa investigaţiile imagistice.Acest tratament de întreţinere se va face continuu, cu doze reduse ca şi în ITU recidivantă, în doză unică zilnică, administrată seara la culcare: ex. Cefaclor 5 mg/kg/zi la sugarul mic. La celelalte vârste se pot utiliza: Biseptol 2 mg/kg/zi, Acid nalidixic 30 mg/kg/zi sau Nitrofurantoin 1-2 mg/kg/zi. Medicaţia pentru tratamentul de întreţinere se va administra în regim ciclic, câte10 zile pe lună prin rotaţie (pentru a evita apariţia rezistenţei bacteriene) în doză de aproximativ 1/4 din doza obişnuită de atac. Ex: biseptol-10 zile,nitrofurantoin -10 zile apoi la copil mare Negram- 10 zile iar la copil mic şi sugar: Amoxicilină sau Cefalosporine po şi se reia ciclul în luna următoare.

Dat fiind faptul ca antibioticele sau chimioterapicele utilizate în profilaxie se concentrează în urină, nivelurile urinare sunt mult crescute faţă de nivelurile serice, tisulare sau intestinale. Concentraţia intestinală scăzută împiedică câştigarea rezistenţei faţă de medicamentele utilizate în profilaxia ITU. Dacă medicii sau aparţinătorii dublează sau triplează doza în ideea că astfel cresc

eficacitatea, distrug de fapt valoarea profilactică a respectivului medicament. Există şi problema complianţei în administrarea zilnică pe termen lung a profilaxiei. În unele cazuri, ex. RVU de grad mai mare sau persistent, obstrucţiile parţiale sau funcţionale de tract urinar, lipsa de cooperare în administrarea medicaţiei , terapia antibacteriană preventivă de lungă durată este înlocuită de o decizie terapeutică chirurgicală.

Deoarece tratamentul profilactic este iniţiat imediat după cele 10 zile de tratament ale unei ITU acute, flora fecală devine de obicei rezistentă la multe dintre medicamentele utilizate în profilaxie.Având în vedere şi faptul că riscul recurenţei unei ITU este crescut în primele săptămâni după sistarea tratamentului de atac, agentul antimicrobian utilizat în profilaxie trebuie să fie diferit de cel folosit în tratamentul acut. Medicaţia profilactică se administrează zilnic, în doză unică, seara la culcare cu scopul de a rămâne cât mai mult timp în urină în cursul nopţii.

Aceste **categorii de copii** la care trebuie făcut un tratament antibiotic de întreţinere sunt încă controversate.El era recomandat la toţi copiii, mai ales de sex masculin, chiar după primul episod de infecţie, până la evaluarea imagistică.Unii specialişti însă consideră excesivă această recomandare, considerând că pare îndoielnic şi faptul de a supune la cistografie micţională toţi copiii, chiar cu infecţii recidivante, dar al căror tract urinar pare normal ecografic. Alţi autori consideră însă că având în vedere frecvenţa RVU şi corelaţia lui cu cicatricile renale, aceste investigaţii par justificate.Probabil că în viitor aceste recomandări vor fi ajustate de dezvoltarea tehnicilor neinvazive aplicabile copiilor mici, unde este cea mai mare nevoie de o tehnică eficientă, precum şi de creşterea procentului de anomalii reno-urinare, diagnosticate antenatal, prin ecografie fetală.În anul 2008, un grup de experţi a propus un algoritm pentru ITU la copiii sub şi peste 3 ani (fig 1 şi 2)

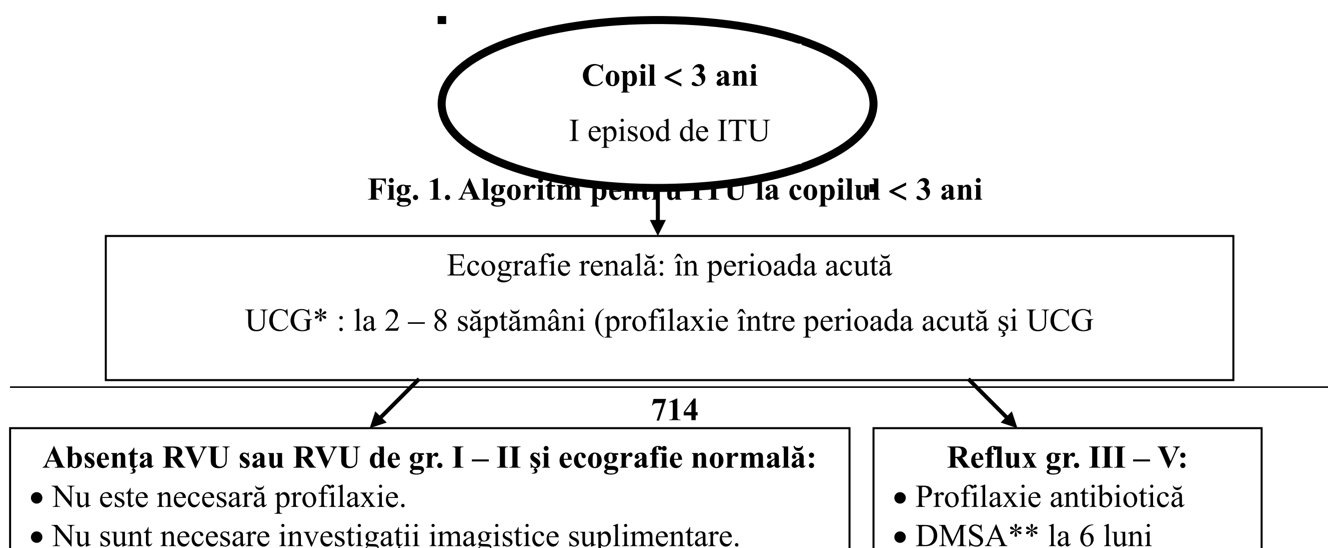
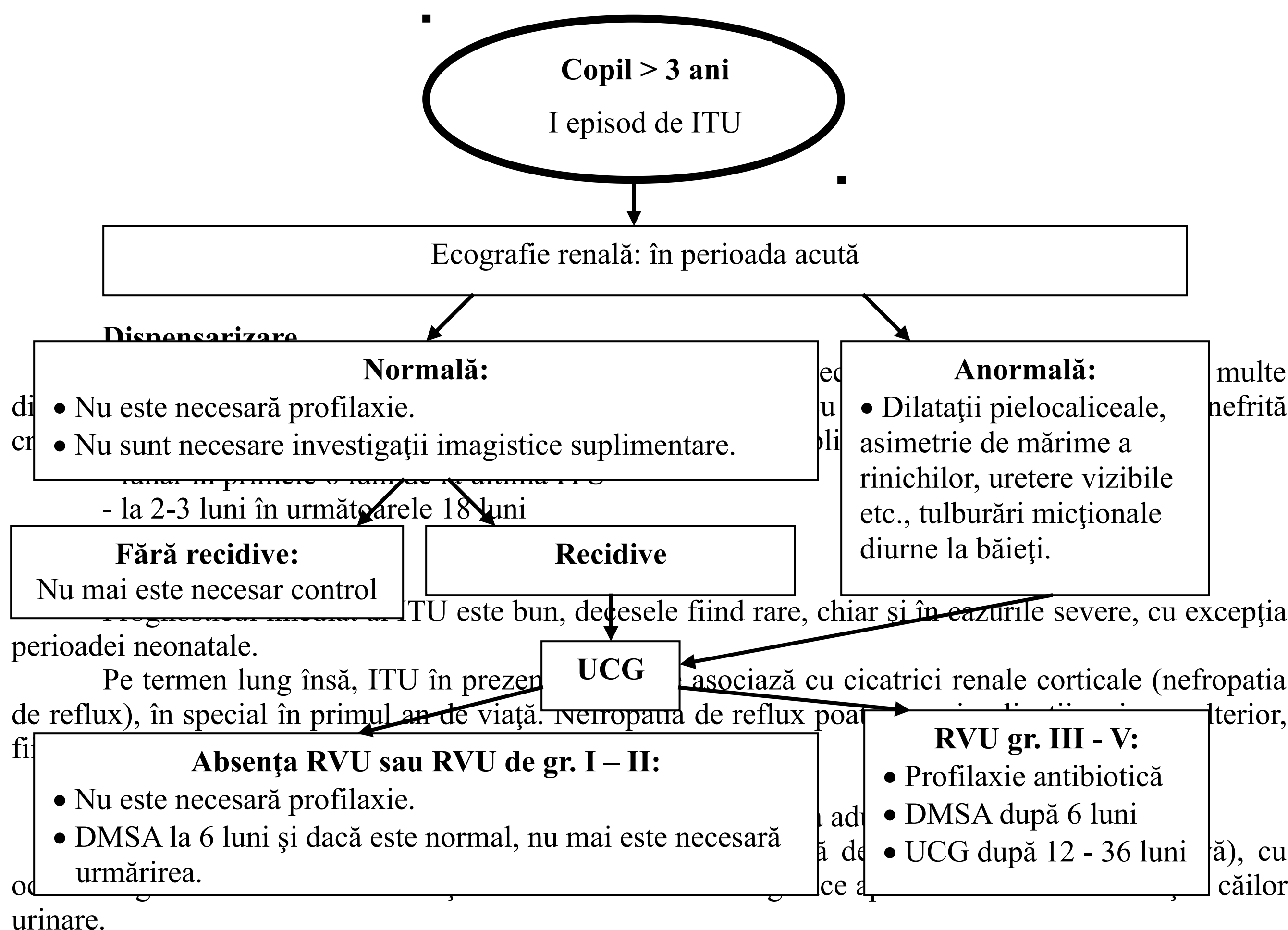


Fig. 1. Algoritm pentru ITU la copilul < 3 ani

Fără recidive:
Nu mai este necesar control

Recidivă:
- Profilaxie antibiotică
- DMSA la 6 luni ± UCG



Dispensarizare

- la 2-3 luni în următoarele 18 luni

... ITU este bun, decesele fiind rare, chiar şi în cazurile severe, cu excepţia perioadei neonatale.

Pe termen lung însă, ITU în prezen... asociază cu cicatrici renale corticale (nefropatia de reflux), în special în primul an de viaţă. ...

urinare.

IX.3. GLUMERULONEFRITELE ACUTE POSTINFECȚIOASE (GNAP)

N. NISTOR

Sunt boli inflamatorii glomerulare caracterizate prin prezenţa unui sindrom nefritic acut de intensitate variabilă şi evoluţie, de obicei benignă. Apar de obicei la copilul între 2 şi 14 ani, fiind foarte rare la adulţi şi sugar.

Etiologie

Marea majoritate a GNA sunt de etiologie bacteriană, în special poststreptococică. Când infecţia cauzală este în sfera ORL (amigdalită) sunt implicate serotipurile M 1, 2, 4, 12, 18 şi 25 de streptococ β hemolitic, iar când infecţia este cutanată, serotipurile M 48, 55, 57 şi 60.

În cazuri mai rare sunt implicate şi alte microorganisme în etiologia GNAP:

- alte bacterii:
  - stafilococ
  - pneumococ
  - meningococ
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Haemophilus influenzae*
- virusurile:
  - varicelei
  - rujeolei
  - citomegalic
  - *Epstein Barr*
- Candida albicans.

Glomerulonefrita acută poststreptococică (GNAPS)

Patogenie

GNAPS este o boală de complexe imune. De la nivelul porţii de intrare (faringiană sau cutanată), antigenele extracelulare ale streptococului pătrund în circulaţie şi declanşează formarea de anticorpi antistreptococici, care reacţionează cu antigenele şi determină formarea de complexe imune circulante (CIC). CIC se produc în exces şi se depun la nivelul membranei bazale glomerulare. Complexele imune circulante sau formate în *situ*, sunt responsabile de activarea complementului, care induce atragerea macrofagelor şi acumularea lor la nivelul capilarelor glomerulare, unde eliberează citokine proinflamatorii (IL6, IL8 sau TNFα), care determină depolimerizarea membranei bazale glomerulare şi creşterea permeabilităţii ei urmate de pierderea de proteine şi elementele figurate în urină.

Fiziopatologie

Consecinţa principală a leziunilor histologice este scăderea filtratului glomerular, fără scăderea în paralel şi a fluxului sanguin renal.Ca urmare scade fracţia filtrată rezultând oligurie sau chiar anurie iar în amonte consecinţele sunt hipervolemia şi retenţia de sodiu, care explică simptomatologia bolii. Scăderea filtratului glomerular se asociază cu o reabsorbţie tubulară normală, reabsorbţia tubulară de apă şi sare având rol important în apariţia edemelor şi a HTA. Dacă oliguria este foarte severă, se asociază tulburări în eliminarea produşilor de metabolism, cresc ureea şi creatinina serică, apar anomalii severe ale echilibrului acidobazic, se instalează insuficienţa renală acută.

Manifestări clinice

Anamneza constată un **interval liber** între o infecţie streptococică şi apariţia, în general bruscă, a semnelor GNA. Clasic, acest interval liber este mai lung în caz de infecţii streptococice cutanate (3

săptămâni) decât în caz de infecţii faringiene (1-2 săptămâni). Această perioadă de latenţă este de obicei asimptomatică sau marcată de acuze nespecifice, vagi:

- subfrebilitate
- astenie
- inapetenţă
- epistaxis
- artralgii, etc.

Debutul este acut:

- fie tipic cu manifestări urinare:
  - oligurie
  - hematurie, de obicei macroscopică
- fie mai puţin tipic:
  - HTA importantă, uneori cu manifestări neurologice„encefalopatie hipertensivă”
  - semne de insuficienţă cardiacă
- fie complet atipic:
  - febră
  - cefalee
  - vărsături
  - dureri abdominale
  - şi abia în zilele următoare apar semne urinare revelatoare.

Manifestările de debut pot avea o intensitate variabilă, existând în acest sens GN oligo-simptomatice, minore, până la forme severe, cu prognostic rezervat.

După manifestările de debut, clasic urmează **perioada de stare** exprimată prin 4 mari sindroame:

1. sindromul urinar:

- hematurie, de obicei macroscopică, urina fiind de culoare brun închis; uneori hematuria este numai microscopică
- oligurie, proporţională cu gradul leziunii glomerulare, uneori mergând până la anurie

2. sindromul edematos prezent în majoritatea cazurilor:

- edemele sunt de intensitate variabilă, dar niciodată atât de importante ca în sindromul nefrotic;
- au toate caracterele edemelor renale:
  - albe
  - moi
  - pufoase
  - cu localizare predominant facială şi la nivelul gambelor
  - mai accentuate dimineaţa.

3.sindromul hipertensiv:

- TA cu valori crescute atât sistolice cât şi diastolice;
- această HTA este de obicei moderată, dar uneori este severă;
- poate avea caracter bifazic (după o normalizare temporară a valorilor înregistrează o nouă creştere a acestora);
- valorile mari ale HTA se asociază mai curând cu edeme discrete, deoarece acumularea de lichid este mai ales intravasculară;
- în aproximativ 5% din cazuri se însoţeşte de semne de encefalopatie hipertensivă:
  - cefalee
  - vărsături
  - somnolenţă
  - tulburări de comportament

- confuzie
- agitaţie
- convulsii
- uneori comă

4. sindromul de retenţie azotată care are expresie predominant biochimică şi va fi discutat ulterior.

Investigaţii paraclinice

a) Explorări urinare:

- volumul urinar este redus, iar concentraţia urinară este crescută peste 1020;
- hematuria este totdeauna prezentă, de obicei macroscopică, dar uneori numai microscopică; ea poate dura 6 luni – 1 an;
- uneori poate fi prezentă leucocituria înafara unei infecţii urinare:
- se pote întâlni şi proteinurie, în general sub 1 g/l.

În 5% dintre cazuri, GNAPS se poate manifesta printr-un sindrom nefrotic. Dacă durata hematuriei depăşeşte 1 an şi se asociază cu proteinurie se indică puncţie biopsie renală.

b) Examenele bacteriologice din faringe sau din leziunile cutanate, doar în rare cazuri, mai decelează streptococul β hemolitic, odată ce a debutat GNAPS.

c) Examene sanguine:

- creşterea anticorpilor antistreptococici permite confirmarea originii streptococice a episodului infecţios responsabil de manifestările renale; aceşti anticorpi sunt diferiţi în funcţie de sediul infecţiei iniţiale:
- în caz de faringită creşte titrul ASLO şi al anticorpilor antinicotinamid adenin dinucleotidază;
- în infecţii cutanate este crescut titrul anticorpilor antihialuronidază sau antidezoxiribonuclează B (deci în acest caz nu creşte titrul ASLO).

Aceşti anticorpi cresc la 10-14 zile de la infecţie, ating maxim cam în la 3-4 săptămâni şi se normalizează la 1-6 luni.

- complementul seric total şi fracţiunea C_3' sunt scăzute, demonstrând că este o boală de complexe imune cu consum de complement. Uneori însă, întârzierea diagnosticului, de exemplu din cauza prezentării tardive a pacientului, poate oferi timpul necesar normalizării lui şi astfel apar dificultăţi de diagnostic. Normalizarea complementului se produce în general în 2 luni de la debutul GNAPS; în caz contrar (dacă persistă scăzut peste 2 luni), trebuie reevaluat diagnosticul, putând fi vorba de alt tip de GN (ex. membrano-proliferativă);

În cadrul bilanţului imunologic au fost raportate şi alte anomalii (Garnier A, et al, 2010):

- creşterea IgG şi IgM (în 90% cazuri);
- prezenţa complexelor imune circulante (60% cazuri);
- crioglobulinemie (66% cazuri);
- prezenţa ANCA (10% cazuri) asociată formelor severe de GNA cu proliferare extracapilară;

Hemoleucograma evidenţiază de obicei anemie datorată în special hemodiluţiei.VSH este crescută în faza precoce. Ureea şi creatinina sunt de obicei normale, dar în unele cazuri pot fi crescute cu scăderea clearence-ului de creatinină. Când RFG este scăzută cu peste 80% din valoarea normală apare hiperpotasemie şi acidoză metabolică.

e) Explorări imagistice:

- ecografia renală evidenţiază rinichi măriţi de volum, eventual aspect hiperecogen al corticalei;
- radiografia cardiotoracică poate uneori evidenţia cardiomegalie, edem pulmonar sau revărsat pleural;

f) Puncţia biopsie renală (PBR).

De obicei pacienţii cu glomerulonefrită acută poststreptococică nu necesită evaluare prin PBR. Indicaţiile ei sunt:

- în faza acută: formele de GNA care pot necesita un tratament specific cu corticosteroizi sau alte imunosupresoare în caz de proliferare extracapilară; aceştia sunt în general pacienţii care se prezintă cu proteinurie importantă şi sindrom nefrotic a cărui durată depăşeşte 3 zile;

- formele a căror evoluţie ulterioară este atipică, care impun diagnostic diferenţial în special cu GN membranoproliferativă, care iniţial poate mima o GNAPS;

- în situaţiile când scăderea complementului sau proteinuria persistă peste 8 săptămâni, sau hematuria microscopică persistentă peste 12-18 luni.

Examenul histologic al fragmentului recoltat prin biopsie relevă următoarele aspecte:

- în microscopia optică proliferarea mezangială este de intensitate variabilă şi cuprinde toţi glomerulii. Pe biopsiile efectuate precoce se evidenţiază infiltraţia cu celule inflamatorii: polinucleare neutrofile, limfocite T şi macrofage; de asemenea, există depozite extramembrananoase, eozinofilice, conice (humps);

- în imunofluorescenţă, depozitele sunt constituite în principal din C_3 şi IgG, repartiţia lor fiind variabilă:

- fie difuze cu localizare mezangială şi în jurul capilarelor glomerulare realizând aspectul clasic de „cer înstelat";

- fie localizare numai mezangială;

- fie de-a lungul pereţilor capilarelor glomerulare cu localizare extra-membranoasă, realizând un aspect în ghirlandă;

- în microscopia electronică se evidenţiază depozite extramembrananoase al căror aspect este atipic, dar în nici un caz specific unei GNA.

Forme clinice:

a) forma comună manifestată prin:

- edeme
- HTA
- sindrom urinar
- retenţie azotată

b) forma hematurică;

c) forma oligoanurică care poate evolua cu insuficienţă renală acută;

d) forma manifestată prin edem cerebral acut (cecitate şi stare de rău convulsiv);

e) forma manifestată prin edem pulmonar acut.

Trebuie reţinut că uneori simptomele cardiovasculare şi cele neurologice sunt foarte grave, iar cele urinare discrete, încât pot preta la confuzii cu alte boli.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele criterii:

Criteriul anamnestic:

- episodul infecţios
- intervalul liber

Criterii clinico-biologice constând în prezenţa unui sindrom nefritic acut ce atestă afectarea glomerulară:

- edeme
- HTA
- oligoanurie
- hematurie
- proteinurie minimă
- retenţie azotată

Sindrom inflamator: VSH crescut

Criteriul etiologic:

- anamneză pozitivă pentru infecţii faringiene sau cutanate recente

- prezenţa markerilor infecţiei streptococice recente (ASLO crescut sau alţi anticorpi antistreptococici)

Criteriul patogenic: C seric scăzut (boală de complexe imune).

Diagnosticul diferenţial se impune uneori cu:

- edeme de alte cauze (cardiace, hepatice, carenţiale, etc)
- exacerbarea unei glomerulonefrite cronice la care se adaugă însă şi alte semne de afectare renală cronică:
- dezvoltare fizică întârziată
- anemie hipocromă, normocitară
- azotemie marcată şi după dispariţia edemelor şi normalizarea TA.
- o formă de nefrită cronică cu un tablou acut este glomerulonefrita membranoproliferativă tip II, care trebuie avută în vedere în cazul evoluţiei nefavorabile sau neobişnuite a unei nefrite considerate poststreptococică.
- uneori cu nefrita din purpura Henoch-Schönlein, dar în care:
- leziunile cutanate se manifestă prin purpură palpabilă ce nu poate fi confundată cu impetigo streptococic;
- şi în plus C seric este normal.
- hematuria izolată benignă sau cu glomerulonefrite cu IgA, dar la care C seric este normal şi au şi alte manifestări caracteristice;
- nefrite ereditare, ex. sindromul Alport, dar care asociază şi hipoacuzie.

Tratament

Este esenţial simptomatic deoarece nu există o terapie specifică pentru leziunea renală.

Internarea este obligatorie în toate cazurile datorită riscului de complicaţii imprevizibile grave, mai ales HTA, şi a necesităţii de evaluare biologică.

În primele zile este obligatoriu repaosul la pat, mai ales dacă pacientul prezintă edeme, HTA, oligurie şi azotemie. Apoi se va relua activitatea fizică, dar mai restrânsă, fără eforturi fizice mari.

Se impune restricţie de lichide până la restabilirea diurezei: total lichide/24 ore = diureza zilei precedente + 20-30 ml/kg/zi (pierderi insensibile). Cântărirea zilnică a bolnavului este cel mai bun indicator al unui bilanţ hidric echilibrat. Din momentul în care diureza s-a restabilit , nu este necesară nici o restricţie privind cantitatea de lichide primită de bolnav.

De asemenea este necesară restricţia de Na, uneori şi după externare dacă necesită tratament antihipertensiv de întreţinere.

Până la reluarea diurezei se impune şi restricţie de potasiu (evitarea citricelor, bananelor), iar restricţia de proteine va fi iniţial completă, apoi parţială, în funcţie de retenţia azotată. Din momentul în care valoarea ureei s-a normalizat, restricţia de proteine nu mai are justificare medicală.

Tratament medicamentos:

- Tratamentul antibiotic: Penicilină 1 000 000 u/zi 10 zile (sau alt antibiotic cu acţiune antistreptococică) la toate cazurile la care există dovezi ale unei infecţii încă active (faringiene sau cutanate) şi, de asemenea, pentru a limita răspândirea streptococilor nefritigeni. Riscul foarte mic al reinfecţiei cu altă tulpină nefritigenă, face să nu se indice o profilaxie a reinfecţiei streptococice pe termen lung (spre deosebire de RAA).
- Tratamentul HTA:
  - encefalopatia hipertensivă:
  - Diazoxid i.v. în bolus de 5 mg/kg/doză
  - sau Nitroprusiat de Na 0,5-8 μg/kg/min i.v.
  - şi Furosemid 1-2 mg/kg i.v. lent
  - HTA moderată sau severă, dar fără encefalopatie:
    - Rezerpină (Raunervil): 0,07 mg/kg i.m. sau i.v.
    - sau Minoxidil 0,1-0,2 mg/kg/zi

- sau Nifedipin 0,25-0,5 mg/kg/zi.

Recurgerea la alte antihipertensive necesită prudenţă: antagoniştii sistemului renină-angiotensină (inhibitorii enzimei de conversie şi antagoniştii receptorilor angiotensinei 2) au risc de hiperkaliemie care devine major în caz de insuficienţă cardiacă.

Epurarea extrarenală este rareori necesară în GNAPS.

Evoluţia

Evoluţia GNAPS este în general benignă, cu mortalitate sub 1% datorată septicemiei, insuficienţei cardiace sau encefalopatiei hipertensive, vindecarea fiind regula. Doar aproximativ 2% din pacienţi pot evolua spre insuficienţă renală terminală. S-a constatat că 10% dintre pacienţii care au avut GNAPS vor dezvolta HTA la distanţă de episodul acut iniţial.

IX.4. SINDROMUL NEFROTIC

ALINA-COSTINA LUCA

Sindromul nefrotic este un sindrom clinic şi biochimic ce poate fi întâlnit într-un număr mare de boli renale corespunzătoare unei largi varietăţi etiologice şi histopatologice.

Clasic, sindromul nefrotic a fost definit ca o leziune glomerulară caracterizată:

Clinic - prin sindrom edematos;

Biologic prin: - proteinurie, hipoproteinemie cu disproteinemie, hiperlipemie cu dislipidemie;

Anatomopatologic - prin leziuni de diverse tipuri ale glomerulului renal;

Evoluţie - adeseori trenantă şi mare tendinţă la recăderi.

Actual, modificările biologice definitorii sunt considerate a fi:

- albuminemia plasmatică <25g/l;
- proteinuria >50 mg/k.c./zi;
- raport proteinurie/creatinină >200mg/mmol.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenta

Sindromul nefrotic este o afecţiune rar întâlnită la copil. Estimările incidenţei anuale sunt de 2 până la 7 cazuri noi la copiii sub 16 ani raportat la 100000 locuitori.

Incidenţa formelor histopatologice este următoarea:

- 75% din cazuri au prezentat sindrom nefrotic cu leziuni minime - MCNS (”Minimal Change Nephrotic Syndrom”);
- 10% din cazuri sunt reprezentate de glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS);
- 10% din cazuri sunt reprezentate de glomerulonefrita membranoproliferativă de tip I sau II;
- Sub 5% din cazuri au prezentat nefropatie membranoasă.

In studiul efectuat de White şi colab., MCNS (Minimal Change Nephrotic Syndrome) constituie etiologia sindromului nefrotic în 76,5% din cazuri.

Deşi MCNS poate apare la orice vârstă, debutul acestei entităţi la copil se face între 1-4 ani (cu limite între 1-7 ani). în studiul ”Internaţional Study of Kidney Disease în Children” media de vârstă a debutului MCNS la copil este de 3 ani. La copil se constată o preponderenţă a sexului masculin: sex raţio 2:1.

Studii recente efectuate în Canada la copiii cu sindrom nefrotic au relevat o creştere a incidentei glomerulonefritei cu scleroza focală şi segmentară de la 0,37 la 0,94/100000 copii/an.

Sexul şi vârsta_

Maximul de incidenţa al sindromului nefrotic cu leziuni minime şi glomerulonefrită cu scleroza segmentară şi focală se înregistrează la copiii preşcolari. La copiii cu MCNS vârsta medie de debut este de 2.5 ani, în timp ce la copii cu GSFS vârsta de debut este de 6 ani. în ceea ce priveste repartitia pe sexe, la vârstă mică băieţii sunt mai afectaţi decât fetiţele, sex ratio M:F = 3:2 în timp ce la adolescenţi reparţia este aproximativ egală.

Factori rasiali şi genetici_

Prevalenţa sindromul nefrotic la copii diferă funcţie de rasă şi de zona de provenienţa. Astfel, studiile efectuate în Africa de Sud arată modificări în ceea ce priveşte prevalenţa aspectelor histologice: populaţia caucaziană şi cea asiatică prezintă predominant MCNS, în timp ce copiii de culoare prezintă în special nefropatii membranoase având ca etiologie hepatita cu virus B. în Marea Britanie s-a constatat o prevalenţa mai mare a MCNS la copiii proveniţi din India decât la cei din populaţia

indigenă caucaziană. Un studiu efectuat la Londra în cadrul spitalului Guy's Hospital arată o incidenţa crescută a FSGS la copiii de culoare (57%) faţa de albi (23%).

Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez)

- se transmite autozomal recesiv;
- are incidenţă crescută în Finlanda, 1,2 cazuri la 10000 de copii.

ETIOLOGIE

Sindroamele nefrotice pot fi induse de factori etiologici multipli în funcţie de care se clasifică în:

I. Sindrom nefrotic idiopatic sau primitiv

- Sindromul nefrotic cu leziuni minimale renale (”*Minimal change nephrotic syndrome”*);
- Glomeruloscleroză focală segmentară;
- Glomerulonefrită membranoasă;
- Glomerulonefrită membrano-proliferativă;
- Glomerulonefrită mezangial proliferativă:
  - cu depozite de IgM;
  - cu depozite de IgA, IgM (boala Berger).

II. Sindroame nefrotice secundare unor afectări renale în diverse ”tulburări” sistemice

A. Colagenoze

▸Lupus eritematos sistemic;
▸Purpura Henoch-Schönlein;
▸Dermatomiozită;
▸Periarterită nodoasă.

B. Boli infecţioase

▸ endocardită infecţioasă;
▸ sifilis congenital şi câstigat;
▸ Tuberculoză;
▸ Malaria;
▸ Varicela;
▸ SIDA.

C. Alergii

▸înţepătură de insectă;
▸muşcătură de şarpe;
▸vaccinoterapie;
▸seroterapie;
▸alţi alergeni.

D. Boli endocrino-metabolice

▸diabet zaharat;
▸hipotiroidism.

E. Intoxicaţii

▸metale grele: Au, Hg, Bi;
▸trimetadion, parametadion;
▸D-penicilamina;
▸heroina;
▸captopril;
▸antiinflamatoarele nesteroidiene.

G. Alte cauze

▸ Boli maligne;
▸amiloidoza;

▸sindrom hemolitic şi uremic;
▸boli ereditare – sindrom Alport;
▸transplantul renal.

III Sindroame nefrotice congenitale şi ereditare

- Sindromul nefrotic congenital;
- Sindromul nefrotic infantil;
- Sindromul nefrotic familial;
- Sindromul nefrotic din nefropatiile ereditare
- Sindromul Lowe;
- Sindromul Alport.

PATOGENIE

Argumente clinice

1. Infecţia cu virus rujeolic produce o remisiune de lungă durată a sindromului nefrotic; virusul alterează imunitatea mediată celular atacând şi multiplicându-se în limfocit [34,51];
2. Marea susceptibilitate a bolnavului cu sindrom nefrotic la infecţii bacteriene şi virale explicate prin perturbarea imunităţii umorale şi celulare[34,51];
3. Asocierea cu atopia întâlnită în 30-60% din cazuri. Bolnavii cu această asociere fac parte într-o proporţie mare din grupul HLA-DR7;
4. Răspunsul terapeutic la medicaţia imunomodulantă de tipul Prednison, Cyclosporina A.

Argumente imuno-genetice

Sindromul nefrotic se asociază cu configuraţii particulare ale antigenelor de histocompatibilitate. în cadrul clasei I au fost descrise asocieri frecvente cu HLA-B_{12} HLA-B_8, HLA-B_{27}. în strânsă legătură cu alelele de clasa a II-a s-au constat următoarele[31]:

1. incidenţa înalt semnificativă între DR_7 , DQW_2 şi sindromul nefrotic corticosensibil;
2. efect pozitiv prin incidenţa extrem de scăzută a apariţiei sindromului nefrotic la DR_2 şi DR_4.

Tulburările patogenice din sindromul nefrotic

Tulburările metabolismului protidic

Tulburările patogenice din SN sunt foarte complexe, se corelează succesiv şi constituie un ansamblu coerent. Tulburarea iniţială este reprezentată de creşterea permeabilităţii glomerulare pentru proteinele plasmatice; rezultă o proteinurie masivă cu consecinţa sa hipoproteinemia.

Hipoproteinemia determină tulburări ale metabolismului lipidic şi scăderea presiunii oncotice. Aceasta duce la fuga de lichide în spaţiile interstiţiale şi deci la edeme şi hipovolemie. Hipovolemia antrenează hipersecreţie de aldosteron cu retenţie tubulară crescută de Na şi edeme

- **Proteinuria. în** sindromul nefrotic proteinuria glomerulară se produce ca o consecinţă a alterării calitative a sarcinilor electrice din membrana glomerulară. Trecerea selectivă a unor molecule proteice din lumenul capilarelor glomerulare în spaţiul urinar este condiţionată de echilibrul sarcinilor electrice.
- Este bine cunoscut că membrana bazală glomerulară (MBG) şi celula epitelială posedă o încărcare electrostatică anionică determinată de proteoglicani şi sialoglicoproteine. Această încărcare electrostatică negativă împiedică trecerea moleculelor cu încărcare anionică (proteinele plasmatice) favorizând pe cele cu încărcare cationică sau neutră. Diminuarea încărcării anionice la nivelul suprafeţei de filtrare este considerată factorul principal de producere a creşterii permeabilităţii pentru proteine.
- Încă din 1960 Blainey introduce conceptul de selectivitate a proteinuriei. Prin indicele de selectivitate IS se înţelege raportul între clearence-ul unei fracţiuni proteice cu GM mare / GM mică.
- *Proteinurie selectivă* – se caracterizează prin indicele de selctivitate < 10%.
- *Proteinurie neselectivă* - se caracterizează prin indice de selectivitate >10

Hipoproteinemia se realizează pe mai multe căi şi anume:

1. *pierderea excesivă de proteine prin urină* (hipoproteinemia = consecinţă a proteinuriei) - în raport cu pierderile urinare formula electroforetică este următoarea [23,34]:

- hipoproteinemie globală cu hiposerinemie;
- hiper α2 şi β-globuline;
- γ-globuline normale sau scăzute (se poate ajunge la agamaglobulinemie)
- α1globuline normal sau foarte uşor scăzut.

2. *tulburări ale sintezei şi distrugerii proteinelor.* Janeway şi Fahr au evidenţiat existenta existenţa unui hipercatabolism proteic mai ales pe seama proteinelor cu greutate moleculară mică. Mulţi autori consideră că principalul mecanism constă în tulburări neuroendocrine ale centrilor metabolismului proteic. în acest sens pledează apariţia sindromului nefrotic după traumatisme craniene, anomalii glandulare şi tulburări hipofizare [34,145].

3. *transferul proteinelor plasmatice în spaţiile interstiţiale* – se citează când 30% din capitalul proteic se află în lichidele interstiţiale.

4. pierderea proteinelor pe cale digestivă (proteinoree) – se face testul polivinilpirolidon I^{131} (se determină pierderea de proteine prin peretele gastrointestinal).

Disproteinemia. Pe lângă hipoproteinemie, bolnavii cu SN prezintă disproteinemie. Apariţia acesteia este determinată de următorii factori:

- pierderea urinară inegală a fracţiunilor proteice
- schimbarea raportului între procesele anabolice şi catabolice ale acestor fracţiuni
- fragmentarea moleculelor proteice de către rinichi care ulterior după reabsorbţie tubulară se adaugă altor molecule proteice

Consecinţele pierderii unor proteine

- pierderea proteinei care leagă Zn - conduce la scăderea concentraţiei plasmatice a Zn manifestată prin disgeuzie, impotenţă şi deprimarea imunităţii celulare;
- pierderea transferinei - conduce la anemii hipocrome rezistente la tratamentul cu Fe.
- pierderea proteinei care leagă cortizolul – alterează distribuţia corticoizilor administraţi exogen şi favorizează la pacienţii nefrotici dezvoltarea mai rapidă şi la doze mai mici sindromului Cushing iatrogen [34].
- pierderea ceruloplasminei – conduce la deficit de Cu cu modificări ale părului, crampe musculare; se ameliorează la suplimentare de Cu .
- pierderea globulinei transportoare de vitamină D, conduce la scăderea acesteia, niveluri scăzute ale calciului seric, creşterea PTH-lui şi accelerarea modificărilor osoase la pacienţii care dezvoltă în timp IRC

Tulburarile metabolismului lipidic

In sindromul nefrotic, tulburările metabolismului lipidic constau în creşterea colesterolului, creşterea trigliceridelor şi creşterea lipidelor totale lipidelor totale. Modificările colesterolului nu sunt constant întâlnite iar creşterile trigliceridelor şi ale fosfolipidelor nu sunt găsite la toţi pacienţii. Modificările lipoproteinelor constau în:

- creşterea fracţiilor cu densitate joasă (LDL) sau foarte joasă (VLDL).
- lipoproteinele cu densitate crescută (HDL) sunt de regulă normale sau scăzute.

In explicarea patogeniei hiperlipemiei s-au luat în discuţie următoarele ipoteze:

1. Rolul ficatului

- experimental s-a demonstrat existenţa unei sinteze crescute de lipide de către ficat concomitent cu scăderea conţinutului în lipide al acestuia.
- studii recente arată că hipoproteinemia antrenează o sinteză crescută de proteine de către ficat. Aceasta se realizează nu numai pe seama albuminelor şi globulinelor, dar şi pe seama constituenţilor lipidici ai lipoproteinelor (trigliceride, colesterol, fosfolipide) care sunt deversaţi în plasmă.

2. Ţesuturile periferice (muşchi, ţesut adipos)

- experimental s-a arătat reducerea utilizării lipidelor circulante de către muşchi şi ţesutul adipos.
- concomitent s-a constatat existenţa unei lipolize periferice crescute cu mobilizare crescută de acizi graşi. Aceştia se acumulează la nivelul ficatului constituind surse de sinteză a lipoproteinelor.

3. Mecanismul plasmatic care consideră hipodisproteinemia ca fiind la originea hiperlipemiei (ipoteza lui Gitlin).

Consecinţele hiperlipemiei din sindromul nefrotic sunt următoarele:

- favorizarea arteriosclerozei; anumite studii au evidenţiat o creştere a complicaţiior arteriosclerotice la aceşti pacienţi; ApoE, component al majorităţii lipoproteinelor este polimorfă; trei izomorfe identificate (E2, E3, E4) determină 6 fenotipuri; creşterea frecvenţei E4 pare să fie asociată cu dislipidemie şi arterioscleroză.
- accelerarea progresiei bolii renale prin leziunile de glomeruloscleroză pe care le antrenează.
- hipercoagulabilitate şi scăderea imunităţii celulare.

Tulburările metabolismului hidromineral

- edeme (care reprezintă principalul semn clinic al sindromului nefrotic);
- creştere ponderală;
- sete;
- oligurie cu hiponatriurie.

- O problemă mult dezbătută o reprezintă mecanismul edemului nefroric. El se datorează scăderii presiunii coloidosmotice secundară hipoalbuminemiei.
- Scăderea albuminelor determină scăderea presiunii oncotice cu trecerea lichidelor în spaţiile interstiţiale ducând la apariţia edemelor şi hipovolemie. Hipovolemia determină secreţia de renină angiotensină-aldosteron şi ulterior de ADH cu apariţia edemelor.
- Patogenia edemelor poate fi explicata prin: 1.pierderea barierei anionice a membranei bazale care este responsabilă de proteinurie; 2. o anomalie tubulară asociată localizată la nivelul tubului colector este responsabilă de retenţia hidro-sodată; 3. hipoproteinemia şi creşterea complianţei spaţiului interstiţial favorizează acumularea în exces de lichide în spaţiul interstiţial protejând astfel organismul de o supraîncărcare a spaţiului intravascular[200].

La pacienţii cu hipoalbuminemie severă şi fără edeme retenţia de sare pare minimă iar factorii care se opun trecerii lichidului în spaţiul interstiţial funcţionează.

Pacienţii edematoşi cu niveluri normale ale albuminei au de regulă o retenţie mare de sare şi apă care depăşeşte capacitatea mecanismelor compensatoare de a menţine apa în vas.

Tulburarile echilibrului coagulant

In sindromul nefrotic asistăm la o tendinţă spre hipercoagulabilitate explicată prin implicarea următoarelor mecanisme:

1 rolul coagulării – următoarele modificări ale factorilor de coagulare

a. concentraţiei factorilor II, V, VII, VIII, X, XIII;
b. concentraţiei fibrinogenului;
c. ↓ concentraţiei factorilor IX, XI, XII

2. alterarea sistemului inhibitor al coagulării – intervine în patogenia accidentelor tromboembolice prin:

a. ↓ concentraţiei AT III; aceasta apare la proteinurii > 10g/24h; au fost raportate accidente tromboembolice şi la cei cu serinemii normale ca şi lipsa acestora în pierderea masivă de AT III[13];

b. apar valori normale sau chiar crescute ale proteinei C şi ale macroglobulinemiei care pot compensa pierderile de AT III.

3. anomalii ale fibrinolizei

a. concentraţia plasminogenului este scăzută, secundar pierderilor urinare;

b. eliberarea activatorilor plasminogenului este fie normală, fie crescută;
c. inhibitorii plasminei sunt scăzuţi.

4. Anomalii plachetare – pot contribui la apariţia complicaţiilor tromboembolice
   a. Trombocitoza rar întâlnită;
   b. Trombocitele au hiperadezivitate şi hiper-agregabilitate la ADP şi colagen
   c. Hiperlipemia din sindromul nefrotic creşte adezivitatea plachetară;
   d. Alterarea încărcăturii negative a membranei trombocitelor.
5. Creşterea vâscozităţii sanguine este determinată de :
   a. Creşterea fibrinogenului;
   b. Administrare de diuretice;
   c. Administrarea steroizilor care acţionează prin creşterea sintezei factorilor de coagulare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Macroscopic: clasic, aspectul macroscopic al rinichiului în nefroza lipoidică este cel de ”***rinichi mare şi alb***”.

Microscopic: leziunile glomerulare din sindromul nefrotic primare şi secundare pot fi:

1. Leziuni glomerulare minime;
2. Glomeruloscleroză focală;
   a. Glomeruloscleroză focală segmentară;
   b. Glomeruloscleroză focală globală;
3. Glomerulonefrita proliferativă mezangială difuză;
4. Glomerulonefrită mezangială difuză;
   a. tipul 1 - cu depozite subendoteliale;
   b. tipul 2 – cu depozite dense intramembranoase;
   c. tipul 3 cu depozite transmembranoase;
5. Glomerulonefrita membranoasă;

Glomerulonefrită cronică.

Glomerulonefrită cu leziuni minime – dimensiunea şi arhitectura glomerulara sunt aparent normale în microscopia optica. Studiile de imunofluorescenta sunt în mod caracteristic negative pentru imunoglobuline şi C3. Hipercelularitate mezangiala uşoara şi depozite rare de C3 şi IgM pot fi detectate. Ocazional, proliferarea mezangiala este asociata cu depozite rare de IgA – aceasta varianta va avea o evoluţie şi un răspuns la tratament asemănător cu cel al formei clasice. Microscopia electronica pune în evidenta retracţia proceselor podocitare de la nivelul celulelor epiteliale

Glomerulonefrită cu scleroza segmentară şi focala – majoritatea glomerulilor apar normali sau prezintă proliferare mezangiala. Alţi glomeruli, în special cei situaţi în vecinătatea zonei medulare, prezintă cicatrici segmentare în unul sau mai mulţi lobuli. Leziuni similare se întâlnesc în infecţiile HIV, refluxul vezicouretal, abuzul de heroina iv. Boala este de obicei progresiva, ajungând sa intereseze în final toţi glomerulii şi conduce la instalarea insuficientei renale terminale

Glomerulonefrită mezangioproliferativa. Proliferarea mezangiala este caracterizata de o creştere difuza a celulelor mezangiale şi a matricei. Depozitele mezangiale ce conţin ce IgM şi C3 apar cu o frecventa egala cu cea din boala cu leziuni minime

Glomerulonefrită membranoasa – corespunde unei descrieri histopatologice. Defineşte un grup de afecţiuni glomerulare manifestate de obicei prin sindromul nefrotic, caracterizate morfologic prin îngroşarea difuza şi uniformă a membranei bazale glomerulare şi prin depozite imune localizate subepitelial, în absenta proliferării celulare sau a modificărilor inflamatorii glomerulare

Glomerulonefrita cronica scleroza glomerulara

Microscopie electronică

- Leziunea caracteristică este data de fuzionarea, aglutinarea şi distorsionarea proceselor pediculate ale podocitelor într-un strat continuu de citoplasmă cu grosime neregulată. Această unire a pedicelelor se însoţeşte de o agregare a microfilamentelor intracitoplasmatice la baza podocitelor; în anumite porţiuni podocitele sunt detaşate de membrană bazală glomerulară
- Membrana bazală glomerulară apare normală sau de cele mai multe ori se constată îngroşări parcelare sau difuze neregulate; uneori se asociază subţieri/rupturi → aspect de membrană ”mâncată de molii. Ca o consecinţă a leziunilor primitiv glomerulare apar leziuni secundare degenerative ale epiteliului tubular (explicate de reabsorbţia crescută de proteine şi lipide la nivelul tubilor)

TABLOU CLINIC

Sindromul nefrotic se întâlneşte cu maxim de frecvenţă între 1 an şi jumătate – 4 ani, afectând predilect băieţii (sex raţio 2:1).

Circumstanţele de apariţie ale sindromului nefrotic sunt: după un episod infecţios faringian sau al căilor respiratorii, în evoluţia unei nefropatii cunoscute, după o intoxicaţie, după o vaccinare, în afara oricăror antecedente patologice.

Debutul sindromului nefrotic – este în general insidios cu oboseală, paloare, inapetenţă, modificarea comportamentului (copilul devine capricios, neliniştit, negativist) apariţia edemelor şi instalarea oliguriei, însă nu rareori şi fenomene digestive (greţuri, vărsături, diaree)

Perioada de stare

În perioada de stare se pot diferenţia 2 categorii de manifestări:

1. Manifestări în etapa iniţială a sindromului nefrotic

1. *Sindromul edematos* – este unul din semnele cele mai importante şi frecvente, fiind uneori singura manifestare clinică sesizată. În general edemul este mai accentuat în sindromul nefrotic pur primitiv cu leziuni glomerulare minime şi mai redus în sindroamele nefrotice secundare.

La început edemul este discret, apare dimineaţa, fiind localizat la faţă, în special la pleoape, ulterior apărând în părţile declive la nivelul maleolelor şi în regiunea pretibrală.

Edemele din sindromul nefrotic întrunesc caracteristica edemelor renale: albe, moi, pufoase, nedureroase, lasă uşor godeu (semnul godeului).

Edemele sunt dispuse:

- la nivelul feţei cuprinzând predilect pleoapele cu diminuarea fantei palpebrale, realizând o configuraţie de “facies bufi”
- la nivelul membrelor inferioare cu maxim de expresivitate la nivelul maleolelor şi pe faţa anterioară a tibiei.
- Edemul poate fi moderat la unii bolnavi, iar la alţii masiv determinând apariţia de revărsate seroase în pleură, pericard, peritoneu, vaginala testiculara.
- La copil, edemul realizează tabloul clinic de *anasarcă* cuprinzând colecţiile de seroase dar şi infiltrarea ţesutului celular subcutanat. De asemenea la băieţi poate să apară hidrocel, iar la fetiţe apare o tumefacţie a labiilor mari. În cazul edemelor generalizate se pot observa dilataţii venoase ale peretelui anterior abdominal, hernie ombilicală, prolaps rectal

Apariţia edemului visceral se observă rareori. Astfel vocea răguşită a unor bolnavi cu sindrom nefrotic se explică prin *edem laringian*, însă excepţional de rar acest edem poate determina accidente paroxistice asfixice.

1. Edemul cerebral a fost observat în cazuri foarte rare şi în general în cazurile în care corticoterapia a fost administrată în doze mari.

2. *Oliguria* este un semn adeseori puţin sesizat de părinţi, cu reducerea substanţială a cantităţii de urină emisă.

3. *Tensiunea arterială.* Pacienţii cu sindrom nefrotic pur nu prezintă hipertensiune arterială. Creşterea tensiunii arteriale este întâlnită doar în sindromul nefrotic impur. Creşterea tensiunii arteriale acompaniază mai ales formele proliferative şi membranoase de glomerulopatii [34].

Hipertensiunea arterială poate semnifica fie hipervolemie, fie o vasoconstricţie marcată indusă de hipovolemie. Vasoconstricţia se însoţeşte:

- clinic de creşterea presiunii venoase;
- radiografia toracică – cardiomegalie;
- eliminare scăzută de Na urinar.

4. *Semne oculare*. Examenul fundului de ochi este normal în sindromul nefrotic care evoluează fără hipertensiune arterială. S-a descris extrem de rar prezenţa plăcilor galbene strălucitoare, de origine colesterolică, situată în corpul vitros posterior. Retinopatia vasculară se observă în cazurile însoţite de creşterea tensiunii arteriale şi apare tardiv.

Un semn ocular frecvent întâlnit este fenomenul de aglutinare a hematiilor (sludge) care se pune în evidenţă la biomicroscopia conjunctivală.

5. *Semne generale*

- coloraţia palidă a tegumentelor – reprezintă un aspect obişnuit la bolnavii cu sindrom nefrotic, această paliditate datorându-se anemiei pe de o parte iar pe de altă parte infiltraţiei edematoase;
- tulburări digestive care se caracterizează prin inapetenţă, diaree, dureri abdominale;
- tulburări nervoase care se manifestă prin oboseală, anxietate şi iritabilitate.

2. Manifestări clinice în evoluţia sindromului nefrotic

Copilul cu sindrom nefrotic are tendinţa de a prezenta infecţii microbiene sau virale cu diverse localizări, fiind binecunoscută marea susceptibilitate a acestor copii pentru procesele infecţioase explicate prin tulburările imunologice ce însoţesc boala.

Dintre infecţiile bacteriene cele mai frecvente sunt cele cu pneumococ (pneumonie, peritonită, septicemie) în timp ce dintre infecţiile virale frecvenţa cea mai mare este reprezentată de varicelă, rujeolă, zona zoster.

O importanţă deosebită se acordă incidenţei crescute a *infecţiilor urinare*_la aceşti copii. Ca factori favorizanţi acţionează obstrucţia tubulară cu cilindri proteici şi efectele corticoterapiei care favorizează creşterea bacteriană şi diseminarea lor spre medulara renală

În timp în evoluţia sindromului nefrotic poate să apară *semne de malnutriţie*, acest fapt datorându-se pe de o parte apetitului scăzut al acestor copii, iar altă parte pierderii de proteine în urină. Astfel, semnele de malnutriţie sunt reprezentate de: diminuarea ţesutului celular subcutanat, diminuarea masei musculare, scăderea forţei de contracţie musculară, scăderea ponderală.

Manifestările secundare legate de medicaţia cortizonică sau cu imunosupresive se întâlnesc de obicei în formele cu evoluţie de lungă durată.

Manifestările clinice secundare corticoterapiei sunt reprezentate de: hirsutism, facies cushingoid, vergeturi, obezitate, încetinirea creşterii, creşterea valorii tensiunii arteriale, scăderea masei musculare.

Manifestări clinice secundare induse de imunosupresivele citotoxice sunt reprezentate de:

- manifestări digestive (greţuri, diaree, stomatită, esofagită, gastrită);
- manifestări hepatice (astenie fizică şi intelectuală, coloraţie subicterică sau icterică a tegumentelor şi mucoaselor);
- manifestări cutanate şi ale fanerelor (erupţii maculo-papuloase, căderea părului);
- manifestări reno-urinare (cistită hemoragică).

Manifestările biologice ale sindromului nefrotic

1. Semnele urinare

Oliguria – cu scăderea mai mult sau mai puţin accentuată a diurezei

Aspectul macroscopic al urinii – opalescentă sau lactescentă, spumează uşor;

Proteinuria reprezintă semnul cardinal, indispensabil pentru diagnosticul de sindrom nefrotic, fiind cea mai mare proteinurie din aptoloigia umană.

De obicei, proteinuria cea mia abundentă se observă la copiii cu edeme masive sau anasarcă. În timpul perioadelor de remisiune, proteinuria poate să scadă până la urme sau chiar să dispară .

Determinarea calitativă – precipitare cu acizi (acid sulfosalicilic)

Determinare cantitativă care se poate face prin mai multe metode:

1.metoda stiksului – poate determina cantitativ proteinuria

numai pe eşantioane de urină;

2. determinarea raportului albuminurie/creatinină urică (valoarea normală este mai mică de 0,2);

- 0,2 –1 semnifică proteinurie minimă;
- 3 semnifică proteinurie moderată;
- mai mare de 3 semnifică proteinurie marcată;

3. determinarea proteinuriei în urina de 24 ore.

Studiul electroforezei urinare

Studiul electroforetic al proteinuriei din sindromul nefrotic arată că albumina reprezintă fracţiunea cea mai importantă, în proporţie de 70 – 90% din proteinele urinare totale.

Eliminarea globulinelor este mai accentuată pentru fracţiunea alfa 1, moderată pentru ß şi extrem de redusă pentru fracţiunile gama şi alfa 2.

În cadrul protreinuriei din sindromul nefrotic se elimină şi o serie de proteine specifice:

- proteina transportoare de colecalciferol (deficit de vitamina D);
- proteina ce leagă tiroxina (deficit de T.3 , T.4);
- transferina;
- transcortina (deficit de transport al glucocorticoizilor);
- imunoglobuline;

De asemenea în sindromul nefrotic se pierd prin urină şi o serie de enzime importante: LDH, FA, Leucinaminopeptidaza.

2 Sindromul umoral

Manifestările umorale din sindromul nefrotic sunt variabile în funcţie de gradul decompensării.

Hipoproteinemia – este un semn important pentru diagnosticul de sindrom nefrotic, lipsa ei excluzând diagnosticul.

În general hipoproteinemia este mai accentuată la începutul puseului evolutiv în timp ce în cursul remisiunilor are tendinţa de normalizare.

Separarea elictroforetică a proteinelor plasmatice arată:

- o scădere netă şi marcată a albuminelor;
- o scădere a gamaglobulinelor;
- o creştere importantă a alfa 2-globulinelor (30-50%);
- o creştere relativă a beta-globulinelor;
- o valoare normală a alfa 1-globulinelor

3. Hiperlipemia cu dislipidemie

În sindromul nefrotic în marea majoritate a cazurilor există o creştere a lipidelor în sânge peste valori normale, din această cauză serul sanguin prezentând un aspect lactescent.

Lipidele serice înregistrează valori globale crescute, între 10-30 g/l.

Determinările biochimice evidenţiază şi creşterea nivelului seric al colesterolului şi sau trigliceridelor.

Profilul lipoproteinelor la aceşti pacienţi relevă creşterea nivelelor VLDL-ului, colesterolului, trigliceridelor şi LDL-colesterolului şi frecvent o scădere a HDL-colesterolului

Puncţia biopsie renală

- Tendinţa generala agreata de majoritatea nefrologilor este de a considera încă de la debut cazurile cu sindrom nefrotic primitive pur ca fiind cu leziuni minime. în acest sens indicaţiile puncţiei biopsie renala sunt corticorezistenta de la debut sau apărute pe parcursul evoluţiei precum şi corticodependenta de prag înalt.

Indicaţiile puncţiei biopsiei renale (PBR)

I. Înainte de instituirea tratamentului

Biopsia este necesară în următoarele condiţii: a. vârsta sub 6 luni; b.hematurie macroscopică la orice vârstă; c. hematurie microscopică şi HTA; d.scăderea C.3 + sex feminin/adolescent.

Indicaţiile biopsiei sunt relative în următoarele cazuri:

- vârsta între 6 – 12 luni;
- HTA persistentă, hematurie microscopică sau nivel scăzut al C.3;
- insuficienţă renală (neatribuită volemiei).

II. După instituirea tratamentului

A.- Corticorezistenţă

- Persistenţa proteinuriei după 4 săptămâni de administrare zilnică a Prednisonului (în doză de atac).

B.- Recăderi frecvente

Biopsia renală este *absolut contraindicată* în următoarele cazuri:

- refuzul pacientului;
- tulburări hemoragipare/ devieri ale indicilor de hemostază;
- rinichi unic congenital/chirurgical;
- rinichi polichistic/ hidronefroză;
- chist, abces, supuraţie perirenală;
- tumori renale;
- anomalii congenitale renale, vasculare, scheletice;
- TBC renală;
- Bolnavi psihici.

Contraindicaţiile relative sunt reprezentate:

- insuficienţă renală avansată;
- anevrismul arterei renale;
- rinichi mobil sau cu poziţie atipică;
- hidronefroza.

SINDROM NEFROTIC CONGENITAL

Termenul de "sindrom nefrotic congenital" descris de Hallman în 1973 este utilizat să denumească un sindrom nefrotic apărut la naştere sau în primele trei luni de viaţă. El se deosebeşte de sindromul nefrotic infantil apărut de la vârsta cuprinsa între 3 luni – 1 an şi care poate fi secundar şi altor afecţiuni ca: sifilis, toxoplasmoză, infecţia cu cytomegalo-virus, intoxicaţia cu mercur, sindrom unghie-rotulă, sindrom hemolitic şi uremic, sifilis

Sindromul nefrotic congenital reprezintă 1-5% din totalitatea sindroamelor nefrotice ale copilului.

El a fost descris pentru prima oară la copii finlandezi, de unde şi denumirea de sindrom nefrotic finlandez.

Incidenţa sindrom nefrotic finlandez este estimată la 12 cazuri/100.000 nou născuţi. Ulterior s-au descris cazuri de sindrom nefrotic finlandez în întreaga lume, însă mai mult de jumătate din cazuri, rămân diagnosticate în Finlanda .

Distribuţia pe sexe este de 1:1.

Sindromul nefrotic tip Finlandez

Sindromul nefrotic confenital tip finlandez este cunoscut şi sub denumirea de "rinichi microscopic".

Etiologie

Sindromul nefrotic finlandez este transmis autozomal recesiv. Cele 2 sexe sunt în egală măsură implicate.

Anomalia genică în sindromul nefrotic congenital (tip finlandez) a fost localizată la nivelul braţului stâng al cromozomului 19 (19 q 13.1) atât în familiile finlandeze cât şi în cele non-finlandeze . Recent a fost clonată gena defectivă (NPHS 1) responsabilă de apariţia SN congenital. Ea codifică o proteină transmembranară (nefrina) care conţine opt imunoglobine şi o fibronectină de tip III.

Anatomia patologică a evidenţiat (în cea mia mare parte a cazurilor), prezenţa unor dilataţii pseudochistice neregulate ale tubilor proximali.

Ulterior, în cursul evoluţiei bolii, la aceste modificări se poate adăuga fibroza interstiţială, infiltraţie cu plasmocite şi limfocite şi progresiv apare scleroză glomerulară.

Tabloul clinic al sindromului nefrotic tip finlandez este uniform.

Primul şi cel mai constant semn este mărirea de volum a placentei, care poate să reprezinte mai mult de 25% din greutatea copilului la naştere.

Cea mai mare parte din aceşti copii sunt născuţi prematur (35 – 38 săptămâni de gestaţie) cu o greutate scăzută în comparaţie cu vârsta gestaţională.

Sindromul nefrotic congenital devine manifest în perioada fetală (precoce) începând de la vârstă de gestaţie de 15 – 16 săptămâni, simptomele iniţiale fiind reprezentate de proteinuria fetală, fapte ce conduc la o creştere a alfa-fetoproteinei de 10 ori în lichidul amniotic.

Aceste valori nu sunt specifice dar permit diagnosticarea sindromului nefrotic tip finlandez prenatal în familiile cu risc crescut, recomandându-se avortul terapeutic, însă pot să apară şi rezultate fals pozitive care ar duce la avortarea unor fetuşi sănătoşi.

De cele mai multe ori copiii cu sindrom nefrotic congenital pot prezenta suferinţă la naştere.

Copiii prezintă dismorfism facial (nas mic şi urechi jos implantate, deformări în flexie la nivelul şoldurilor, genunchilor şi coatelor)

Edemele sunt prezente la naştere sau apar în prima săptămână la o jumătate de cazuri.

Dezvoltarea somatică a acestor copii este deficitară.

Copiii cu sindrom nefrotic tip finlandez au o mare susceptibilitate la infecţii bacteriene.

Tabloul biochimic nu diferă prea mult de cele ale sindromului nefrotic, proteinuria este în cele mai multe cazuri înalt selectivă, iar produşii de retenţie azotată serici în limite normale.

Proteinuria determină apariţia unei hipoalbuminemii şi hipogamaglobulineimii, importante datorită scăderii capacităţii de filtrare pe măsură ce boala progresează.

Tratament

Sindromul nefrotic congenital tip finlandez este întotdeauna corticorezistent şi este non-responsiv la alte imunosupresive.

Tratamentul conservator include:

- tratamentul pierderilor proteice (administrarea de albumină);
- tratamentul infecţiilor (administrarea de gamaglobulină);
- administrarea de vitamine;
- tratamentul prevenţiei complicaţiilor tromboembolice.
- Unii dintre pacienţi au beneficiat de dializă până în momentul în care copiii au atins greutatea de 8-9 kg, moment în care a putut fi practicat transplantul renal.

TRATAMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC LA COPIL

Tratament profilactic

1. Profilaxia bolii vizează prevenirea instalării afecţiunii în cazul sindroamelor nefrotice induse de factori cunoscuţi: tratamentul corect al sifilisului congenital, TBC, dispensarizarea Diabetului zaharat, respectarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor vaccinărilor.

2. Profilaxia complicaţiilor prin tratamentul corect şi supravegherea prin dispensarizarea fiecărui caz în parte.

3. Profilaxia recăderilor prin evitarea factorilor care pot induce recăderi.

Tratament igienico-dietetic

1. **Repaus la pat** în perioada de activitate a bolii urmat apoi de program de odihnă zilnic şi cu limitarea eforturilor fizice.

2. **Regim alimentar**

Regimul alimentar trebuie să fie desodat în perioada edematoasă şi ulterior hiposodat. Aportul proteic trebuie adaptat în funcţie de retenţia azotată. Când nu se evidenţiază retenţie azotată aportul proteic va fi de 2 – 3 g/ kc /zi; când există retenţie azotată se va face restricţie proteică în funcţie de gradul acesteia, preferându-se proteinele cu valoare biologică mare, bogate în aminoacizi esenţiali.

De asemenea regimul alimentar al copilului cu SN trebuie excluse sau să limiteze consumul de lipide animale bogate în acizi graşi saturaţi (untură, slănină, jumări, unt, frişcă, smântână), preferându-se lipidele vegetale mai ales cele bogate în acizi graşi polinesaturaţi

3. **Educaţie familială şi sprijin psihologic**

Ca în orice afecţiune cronică se va acorda o atenţie deosebită problemelor de ordin psihologic. Astfel se va explica amănunţit familiei boala, evoluţia, complicaţiile şi riscurile terapiei.

Se va încerca să se asigure copilului bolnav (în măsura în care evoluţia bolii este favorabilă) o viaţă cât mai apropiată de cea a copilului normal

Tratament medicamentos

1. Tratament etiologic

Se administrează terapia specifică fiecărui etiologic: Penicilină în sindromul nefrotic din luesul congenital, antimalaricele în sindromul nefrotic din malarie, tuberculostatice în sindromul nefrotic din tuberculoză, rezecţia chirurgicală a tumorilor, etc

2. Prevenirea infecţiilor intercurente

Recăderile în sindromul nefrotic par a fi precipitate de infecţiile recurente (în special cele respiratorii). În protejarea bolnavilor cu sindrom nefrotic trebuie să ţinem seama de următoarele aspecte esenţiale :

- nu este recomandată izolarea socială (după vindecarea puseului este permis mersul la grădiniţă sau la şcoală);
- se va evita administrarea "profilactică" de antibiotice deoarece este atât ineficace cât şi periculoasă, existând riscul de sensibilizare şi de selecţionare de suşe rezistente;
- se va acorda o atenţie deosebită pacienţilor care primesc corticoterapie sau tratament imunosupresiv; va fi indicată spitalizarea în saloane separat a bolnavilor acuţi;
- este contraindicată vaccinarea timp de cel puţin încă un an de la vindecare.

Tratament patogenic

A. Corticoterapia

În anul 1950 s-a introdus pentru prima dată corticoterapia în tratamentul sindromului nefrotic.

Mod de acţiune

Modul de acţiune al corticoterapiei nu este pe deplin cunoscut. Unul dintre aceste efecte constă foarte probabil într-o acţiune directă asupra leziunilor glomerulare, diminuând proteinuria prin corectarea permeabilităţii anormale de la nivelul membranei bazale glomerulare şi creşterea capacităţii de reabsorbţie de la nivelul tubular.

Indicaţii

Corticoterapia este indicată numai la bolnavii care prezintă numai un anumit tip histologic :

a. un sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime;

b. o altă indicaţie este reprezentată de Nefropatia Lupică sau alte sindroame nefrotice produse prin mecanism alergic sau secundar utilizării unor medicamente;

c. în sindromul nefrotic care prezintă leziuni glomerulare membranoase sau extramembranoase [34,146].

Contraindicaţii

Principalele contraindicaţii ale corticoterapiei sunt precizate de :

- leziunile glomerulare cu tendinţă fibrozantă;
- majoritatea sindroamelor nefrotice secundare (amiloidoza, glomeruloscleroza diabetică, tromboza venelor renale);
- tratamentul cu corticoizi este contraindicat la bolnavii care prezintă semne de insuficienţă renală, hipertensiune arterială, modificări ale FO, şi la pacienţi cu hematom accentuat.

Mod de administrare

1. Schema clasică

Constă în administrarea de Prednison în doză de 60 mg/m^2/zi sau 2mg/kc/zi fără a depăşi totalul de 80 mg/zi până la obţinerea remisiunii.

Experienţa a arătat că 80 % din bolnavii cu Sindrom Nefrotic răspund la medicaţie în primele 4 zile de tratament, dar necesită încă 14 zile pentru revenirea la normal a albuminelor. După obţinerea remisiunii Prednisonul va fi administrat alternativ (la 2 zile).

În absenţa răspunsului la Prednison după o lună de administrare se consideră Sindrom Nefrotic corticorezistent.

2. Schema propusă de ISKDC

Constă în administrarea de Prednison 60 mg/m^2/zi fără a depăşi 80 mg/zi divizat în 3 – 4 prize până la obţinerea remisiunii (3 determinări succesive ale proteinuriei nedozabile). După obţinerea remisiunii se continuă cu 40 mg/m^2/zi administrat din 3 în 3 zile timp de 4 săptămâni.

Persistenţa proteinuriei după 2 luni de tratament este etichetată ca lipsă de răspuns

3. Arbeitgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie raportează o semnificativă reducere a recăderilor aplicând o terapie cu Prednison în doză de 60 mg/m^2/zi timp de 6 săptămâni, urmat de 40 mg/m^2/zi – timp de alte 4 săptămâni.

Studiul multicentric german al lui Brodehl şi Krohn (1982) menţionează că o prelungire a duratei atacului la 6 săptămâni urmată de alte 6 săptămâni de terapie alternativă reduce substanţial procentajul recăderilor

Criterii de evaluare a raspunsului la corticoterapie

Rezultatele obţinute după aplicarea unei terapii în sindromul nefrotic se apreciază în felul următor :

Corticosensibilitatea reprezintă absenta edemelor cu nivele serice de albumina normale şi proteinurie mai mica de 4 mg/h/m^2 suprafaţa corporala sau reacţie negativa la metoda bandeletei pentru trei zile consecutiv.

Corticodependenţa reprezintă remisia la terapia iniţiala urmata de doua sau mai multe recăderi la reducerea dozelor de cortizon sau la mai puţin de doua săptămâni de la întreruperea corticoterapiei.

Corticorezistenta reprezintă imposibilitatea de a obţine remisiunea după 4 săptămâni de administrare zilnica a corticoterapiei (60 mg/m^2/zi în doze divizate) şi 4 săptămâni de administrare în zile alternative.

Măsuri terapeutice adjuvante

- repaus la pat;
- regimul va fi hiposodat;
- se va administra zilnic clorură de potasiu mai cu seamă în timpul crizei diuretice;
- se va administra un preparat de calciu pentru a evita tulburările care survin la nivelul oaselor;
- se va administra un neutralizant al secreţiei gastrice.
- Măsuri de control

- În timpul corticoterapiei se vor supraveghea cu atenţie următorii parametri:
- greutatea corporală pentru a sesiza retenţia apei;
- retenţia azotată;
- tensiunea arterială-deoarece există pericolul unei creşteri brutale însoţită de edem cerebral;
- echilibrul electrolitic fiind posibilă instalarea semnelor de hiponatremie, hipokalimie, hipocalcemie;
- controlul radiologic al scheletului la copil deoarece se pot instala osteoporoze grave, tasări vertebrale, deformaţii şi fracturi.

În concluzie, bolnavii cu sindrom nefrotic vor fi monitorizaţi periodic pentru surprinderea efectelor secundare, în acest scop recurgându-se din 3 în 3 luni la urmărirea glicemiei, tensiunii arteriale şi a greutăţii, iar din 6 în 6 luni se va efectua un examen oftalmologic pentru cataractă

Efectele secundare ale corticoizilor

Tratamentul prelungit cu corticoizi provoacă frecvent manifestările unui Sindrom Cushing caracterizat prin facies "în lună plină" obezitate tronculară, vergeturi şi glicozurie. De asemenea au fost descrise tulburări de creştere şi semne de osteoporoză care necesită o demineralizare osoasă.

Se remarcă la pacienţii care primesc tratament cu corticosteroizi o mare susceptibilitate la infecţii. Dintre efectele secundare posibile dar mai rar întâlnite menţionăm apariţia unei tromboze venoase profunde şi tulburări oculare manifestate prin cataractă

B. Agenţii alkilanţi

Agenţii alkilanţi folosiţi sunt de tipul Ciclofosfamida, Clorambucil sau azathioprina, Ciclosporina A.

B1 Ciclofosfamida – se poate adminstra pe cale orala în doza de 2 mg/kg/zi timp de 8-12 săptămâni, de preferat în doza unică dimineaţa. Pacientul este încurajat sa consume multe lichide şi sa evalueze vezica urinară des, micşorând astfel riscul apariţiei iritaţiei chimice la acest nivel. Tratamentul cu Ciclofosfamida este deseori asociat cu doze mici de Prednison (0,5mg/kg/zi doză unică dimineaţa) pentru a reduce toxicitatea acesteia

B2 Clorambucilul reprezintă medicaţia de elecţie pentru şcoala medicală franceză. Se administrează oral în doza de 0,2 mg/kg/zi timp de 8 săptămâni. O doză de peste 0,3mg/kg/zi. Clorambucilul produce insă efecte secundare importante (infecţii, alterări hematologice) iar rata de remisiune nu este îmbunatăţită după Latta şi colab.

B3 Azathioprina este un agent alchilant despre care unele studii arata ineficacitatea în prevenţia recăderilor.

B4 Ciclosporina A – Este utilizată în tratarea sindromului nefrotic corticorezistent de peste 15 ani. Studii controlate şi observaţii necontrolate arata ca remisiunea se instalează în cazul unei treimi din pacienţii cu SN. Doza de atac este de 3-6 mg/kg/zi per os pentru a realiza o concentraţie plasmatica de 100-200ng/ml. Ciclosporina este eficace în inducerea remisiunii la pacienţii cu sindrom nefrotic corticorezistent. în plus ameliorează trăsăturile cushingoide şi determina reluarea creşterii (efecte secundare ale administrării prelungite de steroizi) [23,34]. în cele mai multe cazuri efectul benefic al Ciclosporinei este insoţită de instalarea unor efecte secundare, cel mai important fiind nefrotoxicitatea. Din acest motiv în timpul tratamentului se va determina periodic rata de filtrare glomerulara sau măcar clearence-ul de creatinina , iniţial la un interval de 2-4 săptămâni.

- O creştere progresiva a valorilor creatininei (clearence-ului cu peste 20% fata de valorile normale) impune reducerea dozei de Ciclosporina. Creşterea în continuare a valorilor creatininei la doze scăzute necesita stoparea administrării Ciclosporinei. în cazul în care se administrează Ciclosporina pe termen lung, majoritatea clinicienilor prefera efectuarea unei biopsii renale pentru a pune în evidenta eventualele semne histologice de nefrotoxicitate. Totuşi rezultatele vor fi interpretate cu atenţie: leziunile histologice atribuite Ciclosporinei pot fi identice cu cele determinate de progresia

bolii tubulointerstiţiale iar leziunile pot sa nu fie în concordanta cu rata de filtrare glomerulara. La pacienţii care prezintă deja o alterare a funcţiei renale, administrarea Ciclosporinei trebuie evitata.

- Dintre efectele secundare ale Ciclosporinei menţionam: manifestările digestive (anorexie, greţuri, vărsături, hipertrofie gingivală), alterări ale funcţiei hepatice şi renale , hipertensiune arterială, modificare ale senzaţiilor olfactive şi gustative şi pe termen lung risc pentru apariţia cancerului şi limfomului.

C. Micofenolatul de Mofetil

Cea mai recentă alternativă terapeutică în sindromul nefrotic este reprezentată de **Micofenolatul de mofetil** (care este esterul 2 – morfolinoetil al acidului mycofenolic) indicat în special pentru profilaxia rejecţiei de grefă . Acidul micofenolic este un inhibitor al inozin monofosfat dehidogenazei potent, selectiv, şi reversibil. Astfel el asigură o inhibiţie de novo a sintezei nucleotitului guanozina. Acidul micofenolic are un efect mai mare citostatic pe limfocite decât pe alte celule

D. Levamisolul

O altă alternativă terapeutică este reprezentată de Levamisol care prin efectul său imunomodulator menţine remisiunea în circa 50 % din cazurile de SN corticodependente

E. Tacrolimus (FK 506)

Tacrolimul (FK 506) este un antibiotic macrolid care a fost utilizat din fungul Streptomyces tsukubaiensis [13]. Similar cu cyclosporina, tacrolimus are o acţiune inhibitoare relativ selectiva pe limfocitele T helper CD4. Ambele medicamente asigura o supravieţuire îndelungata în alogrefele de organe, tacrolimus parând a avea un efect imunosupresiv superior. Exista în literatura evidente care sugerează un control superior al proteinuriei comparativ cu Ciclosporina în cazurile de glomerulonefrita focala pe rinichi nativi sau transplantaţi.

F. Mizoribine

Mizoribine este un nou imunosupresiv care a fost utilizat pentru prima oara în Japonia, modul sau de acţiune constând în inhibitia inozinmonofosfat dehidrogenazei şi a guanozin monofosfatsintetazei care inhiba proliferarea celulelor T şi B [13]. Iniţial folosit posttransplant renal în prezent Mizoribinul este folosit şi în tratamentul sindromului nefrotic la copil, iar eficacitatea sa a fost demonstrată de unele studii recente [105,106]

Mizoribinul se administrează în doză de 2,5-4mg/Kc/zi divizată în 2-3 prize, iar concentraţia sangvină trebuie să fie < 0,2µg/ml.

G. Rituximab

Recurenţa sindromului nefrotic după transplant la pacienţii cu glomeruloscleroză segmentală şi focală este o complicaţie majoră a transplantului renal [13].

Rata recurenţelor este raportată la 20% pentru pacienţii cu glomeruloscleroză focală şi segmentară transplantaţi.

Prognosticul pentru glomeruloscleroză focală şi segmentară este sărac, aproximativ 1 din 3 pacienţi progresează spre insuficienţă renală în aproximativ 5 ani.

- Studii recente au arătat că 70% din glomerulosclerozele focale şi segmentare recurente răspund la doze mari de Ciclosporina A sau o combinaţie de Ciclosporina A şi plasmafereza, dar aproximativ 20% dintre aceşti pacienţi nu au răspuns la terapie.
- Câteva studii au sugerat că limfocitele T sunt implicate în patogenia sindromului nefrotic. Rolul limfocitelor B rămâne neclar. Într-un articol din 2004 Benz şi colaboratorii sugerează ca tratamentul cu Rituximab (Ac monoclonali anti CD_{20}) la copii cu sindrom nefrotic corticodependent induce o remisiune de lungă durată a sindromului nefrotic.

H. Terapia cu diuretice

Terapia cu diuretice nu influenţează evoluţia SN insa asociată cu restricţia de lichide contribuie la diminuarea sindromului edematos. Aceasta terapie este indicată în cazul edemelor masive însoţite de

tulburări respiratorii, digestive şi IRA. O atenţie deosebita trebuie acordata tratamentului diuretic întrucât un tratament prea riguros are şanse mari de a scădea volumul edemelor, dar poate provoca şi o scădere a volumului circulant existând riscul de colaps vascular.

Diureticele utilizate în sindromul nefrotic sunt reprezentate de:

Diureticele Tiazidice (se administrează în doză de 2-5 mg/Kc 50 mg/zi) sunt eficiente dar pot să producă depleţie de K, creşterea acidului uric, trombocitopenie, rash, icter, pancreatită.

Spironolactona - are o eficienţă moderată, se poate asocia cu diureticele tiazidice, pentru efectul lor de păstrare a K-ului; se administrează în doze de 2,5-3 mg/Kc/zi.

Diuretice de ansă - Furosemidul acţionează prin inhibiţia reabsorbţiei de Na^+ în ramul ascendent al ansei Henle, administrarea făcându-se în cură scurtă (administrarea pe termen lung poate determina hipokalemie, alcaloză, azotemie). Doza de Furosemid este de 1-2 mg/Kc/doză. Pacientul va fi monitorizat în ceea ce priveşte TA, diureza şi greutatea [23,145].

Administrarea de albumina umana se face în doza de 0.5 – 1g/Kc/zi, maxim 25g în 30-60 min, cu urmărirea tensiunii arteriale. Ulterior după 30 de minute se va administra Furosemid în doza de 1-2 mg/Kc obţinându-se astfel o diureza semnificativă

I. Tratamentul hipertensiunii arteriale

Medicaţia antihipertensivă utilizata în sindromulul nefrotic poate fi administrata în monoterapie sau asociaţie. Dintre medicamentele hipotensive utilizate în sindromul nefrotic menţionăm:

- *beta-blocant*e *selective* de tip *Atenolol* administrat în doză de 0,5-1 mg/Kc/zi în priza unică
- *blocante ale canalelor de calciu* - *Nifedipină* în doză de 0,1-5 mg/Kc/zi (în două prize)
- *inhibitori ai enzimei de conversie* de tipul *Captopril* în doză de 0,25-2 mg/Kc/zi (în două prize) sau *Enalapril* 0,1-1 mg/Kc/zi (în două prize)

J. Tratament antiproteinuric

Mecanismul prin care inhibitorii enzimelor de conversie au efect antiproteinuric poate fi doar speculat. Inhibitorii enzimei de conversie cresc nivelele de bradikinina şi stimulează producerea de prostaglandine. Bradikinina scade rezistenta în arteriolele aferente şi eferente scăzând fluxul sanguin renal.

Reducerea proteinuriei poate fi observata într-un interval variabil, de la o săptămâna pana la o luna de tratament.

K. Statine

-hipercolesterolemia poate necesita tratament (mai ales daca patologia de baza nu se poate trata). Statinele reprezintă cea mai buna alegere.

-o asociere între hiprlipidemia din sindromul nefrotic şi ateroscleroza nu a fost bine pusa în evidenta pana acum doza este stabilita în general de medicul cardiolog sau nefrolog. Atentie la cei cu tulburari metabolice şi electolitice

Rolul sau consta în scăderea lipidemiei şi un raspuns semnificativ se obtine la 2 săptămâni de terapie, raspunsul maxim obtinandu-se în 4-6 săptămâni. Efectele se mentin prin terapie cronica. Pacienţii care raspund la tratament cu corticosteroizi sau citotoxice şi nu prezinta alti factori de risc cardiovasculari nu necesita acest gen de tratament.

L. Anticoagulantele şi antiagregantele plachetare

Anticoagulantele şi antiagregantele plachetare au fost introduse pentru prima data de către Smith. Dintre anticoagulante se utilizează Heparina, fie cea sodica administrata intravenos în doza de 50-100 mg la 6 ore, fie Heparina calcica administrata subcutanat. Dintre agregantele plachetare se utilizează cel mai frecvent Dipiridamolul în doza de 300-500 mg/zi.

COMPLICAŢIILE SINDROMULUI NEFROTIC LA COPIL

Complicaţii legate de boală

1 Insuficienţa renală acută

Insuficienţa renală acută este întâlnită în special în sindroame nefrotice secundare.

În faza oligoanurică pot să apară semne de retenţie hidrosalină, hipertensiune arterială, acidoză (manifestată clinic prin polipnee acidotică, hiperkalemie).

Semnele de retenţie hidrosalină sunt reprezentate : creşterea în greutate, edem interstiţial (edeme faciale, ale trunchiului şi periferice), infiltrarea ţesutului subcutanat, supraîncărcare cardiovasculară (caracterizată prin congestia venelor mari, hepatomegalie moale, sensibilă la palpare, hipertensiune arterială, reflux hepatojugular, hidrotorax, hidropericard, EPA).

Explorările paraclinice relevă hiperpotasemie, hiponatriurie de diluţie, retenţie azotată, acidoză metabolică. Examenele fundului de ochi (expresie a edemului cerebral evidenţiază stază papilară şi stază venoasă retiniană.

Tratament în acest caz va viza hipovolemia asociată sindromului nefrotic : albumină umană (perfuzie intravenoasă urmată de administrarea de Furosemid 1-2 mg/kgc).

2. Hipertensiunea arterială

Patogenia hipertensiunii arteriale este legată de :

- supraîncărcarea cardiovasculară datorită retenţiei hidrosaline;
- hipersecreţia de renină la nivelul rinichiului lezat; prin acţiunea sa asupra unui polipeptid secretat de ficat, se produc Angiotensina I, care ulterior în prezenţa enzimei de conversie plasmatică se transformă în Angiotensină II care are rol vasoconstrictor asupra sectorului arterial al circulaţiei.

Pot să apară forme severe de HTA care se însoţesc de supraîncărcare cardiovasculară semne clinice şi EKG de suprasolicitare ventriculului stâng şi insuficienţă ventriculară şi manifestări neurologice (convulsii, cefalee, vărsături).

3. Riscul bolilor cardiovasculare

Pacienţii cu sindrom nefrotic au un risc crescut pentru ateroscleroză datorită persistenţei hiperlipemiei.

Riscul este crescut în special la copiii cu sindrom nefrotic cu recăderi multiple la care nivelul VDL-ului şi LDL-ului s-au menţinut crescute mult timp

4. Complicaţiile tromboembolice

Sindromul nefrotic se asociază cu un risc crescut de tromboze vasculare. Astfel în SN se remarcă o tendinţă spre hipercoagulabilitate. Aceasta se explică prin implicarea mai multor mecanisme , pe de o parte apar modificările factorilor de coagulare reprezentate de creşterea concentraţiei factorilor II, V, VII, VIII, X şi XII (datorită creşterii sintezei hepatice a acestor factori), creşterii fibrinogenului şi scăderii concentraţiei factorilor IX, XI, XII .

Gradul creşterii factorilor de coagulare (în special V şi VIII) se corelează cu gradul reducerii albuminei serice şi se crede că este secundară sintezei hepatice stimulată de hiposerinemie.

Se remarcă de asemenea o alterare a sistemului inhibitor al coagulării reprezentată de scăderea nivelului plasmatic de antitrombină III.

IX.5. REFLUXUL VEZICO-URETERAL

N. NISTOR

Refluxul vezico-ureteral (RVU) este definit ca o trecere retrogradă, contra curent, a urinii vezicale în cavităţile uretero-pielo-caliceale şi parenchimul renal. În situaţie normală, urina rămâne în vezică până când este expulzată complet prin micţiune.RVU este asociat relativ frecvent cu ITU recurentă şi posibile cicatrici renale sau nefropatie de reflux.

Anatomo-fiziologie

A) Joncţiunea vezico-ureterală : ureterul are un traiect oblic în peretele vazical, intramural,

submucos, care se deschide în unghiul trigonului. El este fixat prin fibrele detrusorului la nivelul hiatusului ureteral şi al trigonului. Acest traiect submucos are o importanţă particulară pentru că el permite ureterului să se sprijine pe detrusor.Lungimea acestui traiect creşte cu vârsta devenind la vârsta de 12 ani de 3 ori mai lung decât la naştere.Raportul între lungimea ureterului submucos şi diametrul ureterului ideal este 4/5.

B) Dispozitivul anti-reflux.

1) Descrierea sa este încă controversată dar schematic se poate distinge ce se petrece în faza de umplere vezicală şi în timpul micţiunii:

a) În faza de umplere vezicală au rol:

▪ tonusul fibrelor musculare şi elasticitatea peretelui vezical;
▪ mijloacele de fixare a ureterului;
▪ fibrele musculare ureterale care realizează o plasa ce inchide lumenul ureteral;
▪ presiunea vezicală joasă care asigură trecerea urinii.

b) În timpul micţiunii:

▪ presiunea endovezicală aplatizează ureterul;
▪ ureterul este întins prin contracţia trigonului

2) Trebuie de asemenea subliniată importanţa mecanismului anti-reflux pasiv.Importanţi sunt 4 factori anatomici:

▪ lungimea traiectului intramural detrusorian şi raportul acestei lungimi cu calibrul ureterului. Acest „acoperiş mucos" este unul din principalele mecanisme ale valvei antireflux;
▪ soliditatea armăturii ureterale a trigonului vezical;
▪ soliditatea sprijinului vezical trigonal posterior;
▪ integritatea ureterului terminal (şi a retelei sale de fibre musculare).

Patogenie

A) Refluxul vezico-renal primitiv, idiopatic sau prin anomalii congenitale a joncţiunii

uretero-vezicale.Scurtarea traiectului submucos, ectopia meatică asociată, forma identică a orificiilor ureterale prin deficienţa fibrelor musculare a ureterului terminal şi laxitatea trigonului reprezintă anomaliile anatomice responsabile de refluxul vezico-renal zis primitiv.

B) Refluxul prin disfuncţie vezico-sfincteriană funcţională.

Micţiunea normală presupune coordonarea perfectă între vezică şi aparatul sfincterian.

1) Comportamentul disinergic al vezicii şi sfincterului striat, în timpul fazei de umplere sau/şi în timpul micţiunii are drept consecinţe:

- o creştere a presiunii endo-vezicale;
- o vezică instabilă;
- un rezidiu postmicţional cu risc de infecţie;

- o alterare a structurilor anatomice a joncţiunii uretero-vezicale putând crea o obstrucţie sau un reflux vezico-renal;
- un risc de insuficienţă renală.

2) Prin disfuncţie vezico-sfincteriană funcţională sunt clar individualizate două grupe de boli refluante:

a) refluxurile precoce neonatale, cu dilatatia cavităţilor renale şi afectarea parenchimului renal când copilul încă nu a a fost expus la infecţie;

b) refluxurile mai tardive, mai puţin severe, afectând prefernţial fetele de 2 ani sau peste, adesea relevate printr-o infecţie într-un context de tulburări micţionale mai mult sau mai puţin severe.

C) Refluxul poate fi secundar unei leziuni anatomice:

- prin distrucţia chirurgicală a joncţiunii uretero-vezicale, prin rezecţia transuretrală a acestei joncţiuni, prin reimplantare uretero-vezicală de ex. în cursul unui transplant renal;

- prin scleroza detrusorului, urmare a unei tuberculoze, radioterapii, afectare caustică sau cistită interstiţială;

- într-un context de disfuncţie neurologică: vezica neurologică;

- urmare a anomaliilor congenitale cum sunt ureterocelul, diverticulul paraureteral, extrofia de vezică,duplicaţia căii urinare;

- urmare a unui obstacol cervico-ureteral cum ar fi valva de uretră posterioară sau stenoza de uretră;

- secundar unei infecţii urinare acute. Această noţiune este controversată.Ceea ce este cert este că refluxul are mai multe şanse de a fi pus în evidenţă cu ocazia unei infecţii urinare.

RVU şi parenchimul renal: nefropatia de reflux

Nefropatia de reflux este în mare parte urmarea refluării intrarenale a urinii infectate dar participă la apariţia ei şi fenomenele de variaţie a presiunii, fenomenele imunologice, inflamatorii şi ischemice.Leziunile nefropatiei de reflux rezultă din ruptura tubilor colectori sub efectul urinilor refluante infectate, eventual sub presiune.Complexele imune, fragmentele bacteriene, endotoxinele, radicalii liberi contribuie la producerea mecanismelor ce conduc la glomerulopatie. Toate acestea sunt amplificate de infecţie şi de reacţia inflamatorie. Structurile nefronice se vor altera la fiecare puseu, antrenând o scleroză glomerulară segmentară şi focală cu atrofie şi fibroză interstiţială. Ca urmare a cicatricilor masa nefronică se reduce. Zonele nonatrofice vor suferi o hipertrofie compensatorie cu hiperfiltrare care creşte riscul de evoluţie spre insuficienţă renală cu hipertensiune şi proteinurie.Trebuie reţinut că nefropatia de reflux este responsabilă de 20-25% din insuficienţele renale terminale ale copilului şi adultului tânăr.

Tablou clinic

Adesea RVU este asimptomtic.La copilul mare, simptomul evocator pentru RVU este durerea sau jena lombară în timpul micţiunii.

Simptomele RVU pot fi:

- simptome „de împrumut”:
  - ITU recidivantă, trenantă, cronică;
  - disurie, nicturie, enurezis, incontinenţă urinară;
  - febră, greţuri, vărsături, tulburări de tranzit.
- simptome ale bolii de bază: valvă de uretră posterioară, anomalie de col vezical etc.
- lombalgie la începutul micţiunii;
- HTA
- disfuncţie micţională cu micţiune imperioasă, amânată, fracţionată sau incompletă.

Explorări imagistice

Ecografia fetală după 28 de săptămâni de sarcină, poate evidenţia dilatarea tractului urinar, în condiţiile unei vezici urinare goale.Postnatal, ecografia permite evidenţierea dilataţiilor căilor urinare, dimensiunile parenchimului renal, precum şi date morfofuncţionale importante privind vezica urinară.

În prezent urmărirea RVU se poate face şi ecocistografic, cu rezultate superpozabile cu cele ale cistografiei micţionale, evitând astfel iradierea excesivă a copilului.

Ureterocistografia micţională este investigaţia de primă intenţie după ecografie, ea permiţând:

- detectarea RVU;
- aprecierea anatomiei joncţiunii uretero-vezicale;
- aprecierea gradului RVU;
- aprecierea capacităţii vezicii.

Grupul Internaţional de Studiu al Refluxului, îl clasifică în 5 grade se severitate (fig.1).

- gradul I: reflux în ureterul inferior şi mijlociu;
- gradul II: reflux într-un bazinet de dimensiuni normale;
- gradul III: reflux cu dilatare uşoară/moderată a ureterului şi bazinetului;
- gradul IV: reflux în ureter şi bazinet cu dilatare importantă şi cu aplatizare sau doar uşoară bombare a calicelor;
- gradul V: reflux masiv într-un ureter mult dilatat şi tortuos, cu bazinet şi calice mult dilatate şi bombate.

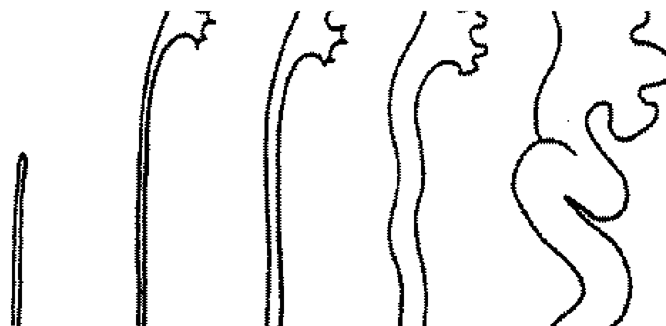


Fig 1.Clasificarea RVU

Cistografia radioizotopică, pe lângă iradierea mai mică are avantajul că poate surprinde un reflux intermitent.

Scintigrafia renală cu DMSA este metoda de elecţie pentru detectarea nefropatiei de reflux. Cicatricile renale apar ca zone cu diminuarea captării radiotrasorului la nivelul cortexului renal, mai ales la nivelul polilor, cu deformarea conturului renal.

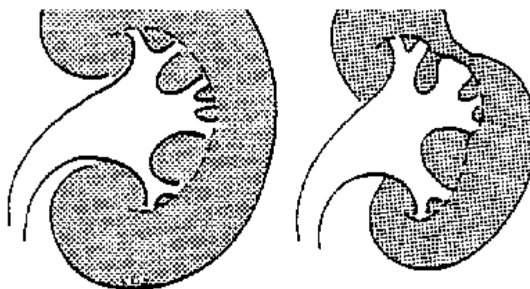


Fig.2. Schema nefropatiei de reflux

A.Normal B. Nefropatie de rflux: ancosa corticala în fata deformarii caliceale

Istoria naturală a RVU primitiv la copil

RVU poate dispare spontan.Principalul factor prognostic al eventualei sale dispariţii este gradul RVU. La 5 ani şansele de dispariţie sunt de 80-90% pentru gradele I şi II, 40-50% pentru gradul III şi 20-40% pentru gradul IV. Şansele de dispariţie sunt maxime în cursul primilor doi ani după diagnostic. Prezenţa unei nefropatii de reflux reduce şansele dispariţiei sale.Caracterul unilateral al refluxului creşte şansele de dispariţie.La orice vârstă şi pentru toate gradele, tratamentul tulburărilor micţionale funcţionale asociate (bazat pe educaţia micţională şi anti- colinergice) ameliorează şansele de dispariţie a refluxului.

Tratament

Strategia şi planul terapeutic adecvat fiecărui caz în parte trebuie stabilite de nefrologul pediatru în colaborare cu chirurgul urolog şi cu imagistul, deşi există şi în prezent diferenţe de opinii între ei.

Există mai multe conduite:

- fără tratament;
- antrenarea vezicii urinare;
- antibioprofilaxie continuă;
- antibioprofilaxie continuă şi antrenarea vezicii;
- antibioterapie, antrenarea vezicii şi anticolinergice;
- tratament chirurgical;
- tratament endoscopic

Tratamentul RVU depinde de cauza sa, de vârstă , sex şi de gradul refluxului.

Fără a exista un consens, majoritatea specialiştilor consideră că în caz de RVU diagnosticat sub vârsta de 2 ani, regula este antibioprofilaxia.Intervenţia chirurgicală se propune doar în cazul RVU de grad mare (III şi IV) sau dacă afectarea parenchimatoasă este dovedită prin scintigrafie şi când este vorba de o fată sau un băiat peste vârsta de 1 an. Antibioprofilaxia nu evită complet apariţia infecţiilor urinare dar le diminuă frecvenţa.Durata antibioprofilaxiei nu este stabilită precis, dar s-a observat că dupa 6-18 luni de tratament medical, refluxul dispare într-un procent important. Această vindecare sub tratament medical este datorată maturării joncţiunii uretero-vezicale în cursul creşterii fiziologice şi supresiei leziunilor inflamatorii a trigonului a cărui musculatură se poate astfel dezvolta.

După vârsta de 2 ani, refluxul de gradele I, II şi III poate beneficia încă de antibioprofilaxie cu condiţia să nu existe leziuni asociate (diverticul sau ureter dublu) şi să nu aibă răsunet clinic.

Refluxul de gradele IV şi V diagnosticat sau persistent începând de la vârsta de 2 ani, poate beneficia de intervenţie chirurgicală la fel ca şi refluxurile secundare după tratamentul cauzei sau refluxul pe duplicaţie ureterală sau anomalie de implantare a ureterului.

Tratamentul chirurgical mai este propus în caz de infecţii recidivante în ciuda antibioprofilaxiei, în caz de prezenţă a cicatricilor renale chiar minime sau în caz de apariţie a lor sub tratament profilactic, în caz de necomplianţă sau toleranţă rea a tratamentului şi dacă nu există garanţia unei bune supravegheri a copilului sau dacă există malformaţii asociate.

La copilul mai mare toate RVU clinic simptomatice trebuie corectate. Dimpotrivă, în refluxul de grad mic asimptomatic la băieţi poate fi justificată doar simpla urmărire, în timp ce la fete, în particular dacă există cicatrici parenchimatoase, corecţia refluxului este propusă voluntar cu scopul suplimentar de a preveni pielonefrita gravidică.

Corecţia recurge fie la tratament endoscopic fie la reimplantare uretero-vezicală chirurgicală.În prezent, mulţi specialişti susţin că reimplantarea chirurgicalaa nu trebuie propusă decât în caz de eşec al tehnicilor endoscopice.

IX.6. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

N. NISTOR

Insuficienţa renală acută (IRA) este definită clasic ca fiind un sindrom caracterizat prin scăderea bruscă a ratei de filtrare glomerulară (RFG).

În anul 2004 a fost introdusă clasificarea multidimensională RIFLE (tabel I) bazată pe 4 parametri:

- nivelul creatininei
- RFG
- eliminarea de urină
- durata oliguriei.

Tabel I. Clasificarea RIFLE

Stadiul leziunii renale	Parametrii urmăriţi
(**R**) Risk	• creatinină serică crescută x 1,5 • scăderea RFG cu 25% • diureză < 0,5 ml/kg/oră pentru un interval de 6 ore
(**I**) Injury (leziune)	• creatinină serică ↑ x 2 • scăderea RFG cu 50% • diureză < 0,5 ml/kg/oră pentru 12 ore
(**F**) Failure (insuficienţă renală)	• creatinină serică ↑ x 3 • scăderea RFG cu 75% • diureză < 0,3 ml/kg/oră pentru 24 ore sau anurie peste 12 ore
(**L**) Loss (IRA persistentă)	• pierderea funcţiei renale peste 4 săptămâni
(**E**) End stage ridney disease (boală renală în stadiul terminal)	• pierderea funcţiei renale peste 3 luni

Pentru uniformizarea aprecierii RFG, se consideră limita inferioară a normalului ca fiind 70 ml/min/1,73 m^2.

Eliminările urinare patologice la copil sunt:

- anuria
- oliguria: scăderea diurezei sub 400 ml/zi la copilul mare şi sub 1 ml/kg/oră la sugar.

IRA poate complica o gamă largă de afecţiuni care, pentru stabilirea diagnosticului şi tratamentului, sunt împărţite convenţional în trei categorii:

1) tulburări de hipoperfuzie renală fără compromiterea integrităţii parenchimului renal (IRA prerenală);
2) boli ale parenchimului renal (IRA intrinsecă);
3) boli asociate cu obstrucţie a tractului urinar (IRA postrenală).

Etiologie şi fiziopatologie

IRA prerenală este cea mai frecventă formă de IRA şi reprezintă un răspuns fiziologic la hipoperfuzia uşoară sau moderată. Ea este rapid reversibilă după restaurarea fluxului sanguin renal şi a presiunii ultrafiltrării glomerulare, parenchimul renal nefiind deteriorat. Totuşi, hipoperfuzia severă şi prelungită, poate conduce la o leziune parenchimatoasă ischemică şi IRA intrinsecă.

IRA prerenală poate complica o varietate de tulburări hemodinamice incluzând hipovolemia, debitul cardiac scăzut, vasodilataţia şi vasoconstricţia renală selectivă (tabel II).

Tabel II. Cauze mai frecvente de IRA prerenală

Mecanism fiziopatologic	Etiologie	
Hipovolemie	• deshidratare • hemoragie • diuretice • arsuri	• şoc • sindrom nefrotic • diabet
Scăderea debitului cardiac	• insuficienţă cardiacă • aritmii	
Vasodilataţie periferică	• sepsis • antihipertensive	
Vasoconstricţie renală	• sepsis • AINS	• inhibitori ai enzimei de conversie • sindrom hepatorenal

Hipovolemia conduce la scăderea tensiunii arteriale (TA) medii, detectată de baroreceptorii arteriali care sunt activaţi şi declanşează o serie de răspunsuri neuroumorale ce vizează menţinerea TA şi a volumului sanguin (fig. 1).

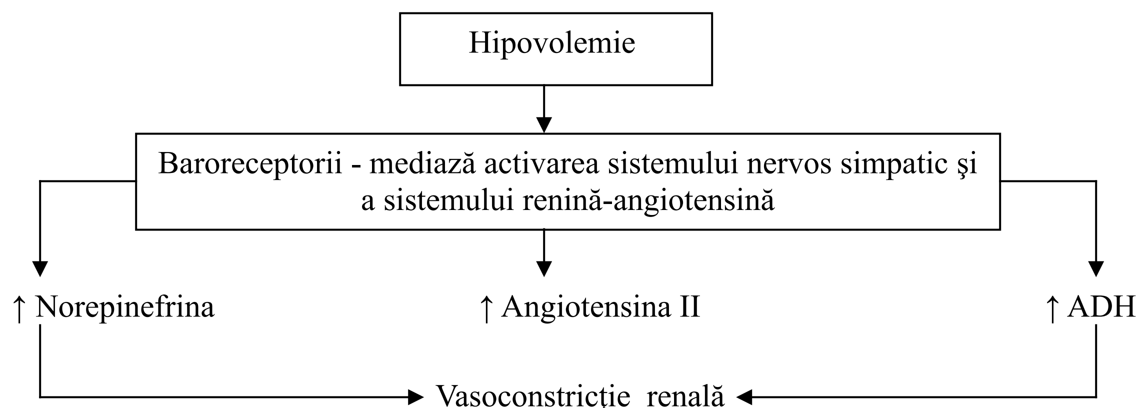


Fig. 1. Fiziopatologia IRA prerenale

Acestea includ activarea sistemului nervos simpatic, a sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi eliberarea de arginin-vasopresină (AVP sau hormon antidiuretic-ADH). Noradrenalina, angiotensina II şi AVP determină vasoconstricţie în circulaţia musculo-cutanată şi splahnică, reduce pierderea de sare prin glandele sudoripare, stimulează setea şi apetitul de sare şi stimulează retenţia de apă şi sare.În timpul hipoperfuziei uşoare, perfuzia glomerulară, presiunea ultrafiltratului şi RFG sunt menţinute prin câteva mecanisme compensatorii (fig. 2).

Receptorii de întindere din arteriolele aferente, răspunzând la o reducere a presiunii de perfuzie, declanşează relaxarea celulelor netede arteriolare şi produc vasodilataţie. Biosinteza prostaglandinelor vasodilatatoare (ex. prostaciclina, prostaglandina E_2) şi a oxidului nitric creşte şi ea şi aceşti produşi dilată preferenţial arteriolele aferente. Ca urmare presiunea intraglomerulară şi fracţiunea de plasmă filtrată prin glomeruli (fracţia filtrată) este crescută şi RFG este conservată.

În timpul hipoperfuziei severe, totuşi, aceste răspunsuri se dovedesc inadecvate şi RFG scade, conducând la IRA prerenală. În plus, medicamentele care interferă cu răspunsurile adaptative din microcirculaţia renală pot transforma hipoperfuzia renală corespunzătoare în IRA prerenală evidentă sau determină progresia spre IRA ischemică. De aceea, inhibitorii biosintezei prostglandinelor renale

(inhibitori ai ciclooxigenazei) sau ai enzimei de conversie a angiotensinei, trebuie folosiţi cu prudenţă când se bănuieşte hipoperfuzie renală.

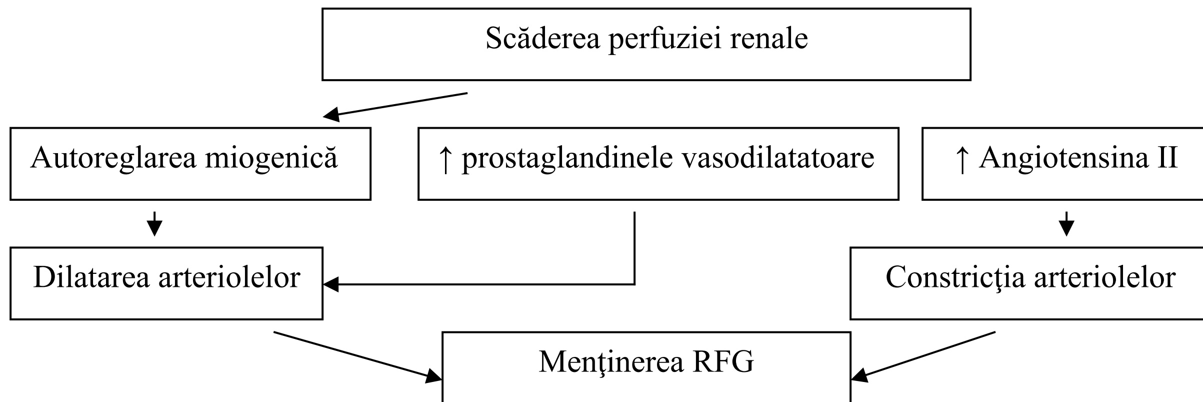


Fig. 2. Mecanismele compensatorii renale pentru menţinerea RFG în IRA prerenală

Tabel III. Cauze frecvente de IRA intrinseci

Mecanism fiziopatologic	**Etiologie**
Necroză tubulară acută	ischemie prelungită, nefrotoxine
Boli vasculare renale	sindrom hemolitic şi uremic (SHU), vasculite
Boli interstiţiale renale	nefrită interstiţială, infecţii
Glomerulonefrite	rapid proliferativă, membranoproliferativă, postinfecţioasă

În cele mai multe cazuri IRA intrinsecă este declanşată de ischemie (IRA ischemică) sau nefrotoxine (IRA nefrotoxică).

IRA ischemică

Diferă de IRA prerenală prin aceea că hipoperfuzia induce afectarea ischemică a celulelor renale, în mod particular a epiteliului tubular şi refacerea se realizează de obicei în 1-2 săptămâni după normalizarea perfuziei renale, deoarece necesită regenerarea celulelor tubulare. În forma sa cea mai gravă, ischemia conduce la necroză corticală renală bilaterală şi IRA ireversibilă.

IRA nefrotoxică

Evenimentele fiziopatologice majore în IRA indusă de unele toxine exogene cum sunt unele antibiotice şi antineoplazice (aminoglicozide, aciclovir, amfotericină B, ifosfamidă, cisplatinul, etc) constau în toxicitatea directă asupra celulelor epiteliale tubulare şi/sau obstrucţia intratubulară. În IRA prin substanţe de contrast iodate şi prin ciclosporină, mecanismul principal constă în vasoconstricţia intrarenală. Leziunile renale induse de paracetamol pot fi limitate prin administrarea în primele 24 de ore de N-acetil-cisteină.

Nefrotoxinele endogene cele mai frecvente sunt: calciul, mioglobina, hemoglobina, uratul şi oxalatul. Hipercalcemia poate scădea RFG preponderent prin vasoconstricţie intrarenală. Atât rabdomioloza cât şi hemoliza pot induce IRA, în special la pacienţii cu hipovolemie şi acidoză.

IRA postrenală

Un rinichi are o capacitate de clearance suficientă pentru a excreta produşii de metabolism azotaţi, deci IRA obstructivă implică fie obstrucţie între meatul uretral extern şi colul vezical, fie obstrucţia ureterală bilaterală sau obstrucţia ureterală unilaterală, la un pacient cu un singur rinichi funcţional sau cu IRC preexistentă.

Tabel IV. Cauzele IRA postrenale

Mecanism	**Etiologie**
Congenital	Valva de uretră posterioară, obstrucţia joncţiunii ureteropelvine

Câştigat	Calculi, cheaguri, vezică neurogenă, droguri ce determină retenţie de urină, compresiune externă determinată de tumori

În stadiul precoce al obstrucţiei (ore/zile), filtrarea glomerulară continuă, conducând la creşterea presiunii intraluminale în amonte de obstrucţie,determinând distensia progresivă a ureterului proximal, a pelvisului renal şi a calicelor şi scăderea RFG. Iniţial, obstrucţia acută este asociată cu o creştere modestă a fluxului sanguin renal, dar apoi se produce vasoconstricţie arterială, ce determină scăderea mai mult a RFG.

Tablou clinic

Semnele clinice ale IRA, pot uneori fi mascate de o afecţiune acută, iar alteori pot să survină pe o afecţiune renală cronică.

Anamneza poate uneori sugera etiologia:

- un episod diareic recent poate sugera o IRA prerenală sau un SHU;
- existenţa în urmă cu 2-3 săptămâni a unei faringite sau impetigo streptoococic sugerează o GNAPS;
- asocierea febrei, erupţiei cutanate şi artritei poate indica LES sau o vasculită sistemică;
- administrarea unor antibiotice, chimioterapice sau substanţe de contrast sugerează o IRA nefrotoxică;

Semnele clinice specifice pentru IRA:

- oligurie sau anurie;
- edeme (uneori doar creştere importantă în greutate);
- paloare (datorată unei anemii de diluţie şi vasoconstricţiei periferice);
- respiraţie amplă, polipneică (expresie a acidozei metabolice);
- uneori convulsii (hiponatremice, hipocalcemice);
- HTA;
- uneori semne de encefalopatie hipertensivă: somnolenţă, obnubilare, vărsături.

Investigaţii paraclinice

Determinările repetate ale ureei şi creatininei serice pot fi utile în diagnosticul cauzei IRA. IRA prerenală este frecvent caracterizată prin nivele fluctuante ale retenţiei azotate, ce merg în paralel cu modificările funcţiei hemodinamice. În IRA secundară ischemiei renale, creatinina serică creşte rapid (24-48 ore).

Anemia este de cele mai multe ori datorată hemodiluţiei, dar trebuie întotdeauna excluse: SHU, o criză hemolitică sau nefrita lupică.

Complementul seric scăzut se întâlneşte în IRA datorită unei GNAPI, nefritei lupice sau unei acutizări a GN membranoproliferative.

Unele teste imunologice pot aduce informaţii asupra etiologiei şi mecanismului patogenic:

- prezenţa în titru mare a anticorpilor antistreptococici: GNAPS;
- anticorpi antinucleari: LES;
- anticorpi anticitoplasmă neutrofil: vasculite sistemice cu afectare renală, etc.

Tulburările electrolitice şi acido-bazice constau în:

- hiperpotasemie de diluţie (K seric > 5 mEq/l + modificări EKG caracteristice);
- hiponatremie de diluţie (Na seric < 130 mEq/l);
- uneori hipocalcemie;
- acidoză metabolică (RA < 20 mEq/l, pH sanguin < 7,30).

Examenul de urină trebuie efectuat rapid. Anuria sugerează obstrucţia completă a tractului urinar, dar poate apare şi în IRA intrinsecă sau prerenală. Fluctuaţiile mari ale debitului urinar sugerează obstrucţia intermitentă sau obstrucţia parţială a tractului urinar la pacienţii care pot avea poliurie datorită deteriorării secundare a mecanismului de concentrare a urinii.

În IRA prerenală, sedimentul este caracteristic acelular şi poate conţine cilindri hialini transparenţi (sediment urinar „inactiv"). IRA postrenală poate avea, de asemenea, un sediment inactiv, deşi hematuria şi piuria sunt frecvente în obstrucţie. Cilindri granulari pigmentaţi şi cilindri conţinând celule epiteliale tubulare sunt caracteristici necrozei tubulare şi sugerează IRA ischemică sau nefrotoxică. De obicei, ei sunt asociaţi cu hematurie microscopică şi proteinurie „tubulară" uşoară (< 1 g/zi), ultima reflectând deteriorarea reabsorbţiei şi procesării proteinelor filtrate prin lezarea celulelor tubilor proximali. Cilindri hematici indică leziune glomerulară sau nefrită tubulointerstiţială acută.

Analiza urinii şi biochimia sângelui sunt utile în diferenţierea formei prerenale de cea intrinsecă a IRA (tabel V).

Tabel V. Indicii urinari în IRA la copil (Devarajan P, Goldstein SL, 2007)

Test	IRA prerenală	IRA intrinsecă
Densitate urinară	> 1020	< 1020
Creatinină plasmatică / creatinină urinară	> 40	< 20
Na urinar (mEq/l)	< 20	> 40
FeNa	< 1%	> 2%

Estimarea excreţiei fracţionate a sodiului (FeNa), cea mai utilizată în acest sens, corelează clearance-ul sodiului cu cel al creatininei. Na este absorbit intens din filtratul glomerular în IRA prerenală, prin aceasta încercându-se restabilirea volumului intravascular, dar nu este reabsorbit în IRA datorită leziunilor epiteliale tubulare. Creatinina este reabsorbită mai puţin eficient decât sodiul în ambele cazuri. Ca urmare, pacienţii cu IRA prerenală au tipic FeNa < 1% (frecvent <0,1%), iar cei cu IRA ischemică sau nefrotoxică au FeNa de obicei >2%.

Densitatea urinară poate fi crescută în IRA prerenală şi scăzută în IRA intrinsecă. Na urinar şi raportul creatinină plasmatică / creatinină urinară are valoare limitată în diagnosticul diferenţial.

Examenele imagistice vizează precizarea etiologiei IRA. Ecografia renală şi vezicală este recomandată la majoritatea pacienţilor cu IRA pentru excluderea uropatiilor obstructive. Radiografia renală simplă este utilă când se suspectează o litiază, ea putând evidenţia calculii radioopaci. Tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică sunt alternative imagistice. Scintigrafia renală permite aprecierea diferenţiată a secreţiei şi excreţiei celor doi rinichi, aprecierea comparativă a RFG şi vizualizarea prezenţei cicatricilor renale.

Puncţia biopsie renală a fost mult timp contraindicată în IRA dar în prezent ea este de obicei recomandată după ce IRA pre şi postrenală au fost excluse şi cauza IRA intrinseci este neclară, în special pentru depistarea glomerulonefritei rapid progresive.

Tratament

Prin definiţie IRA prerenală este rapid reversibilă după corectarea tulburărilor hemodinamice primare, iar IRA postrenală se rezolvă după eliminarea obstrucţiei.

Trebuie rapid corectată hipovolemia pentru a evita instalarea efectelor hipoperfuziei renale prelungite (mai ales în şocul septic) prin administrarea de ser fiziologic 20 ml/kg în perfuzie rapidă. Dacă există hemoragie severă sau hipoproteinemie se recomandă transfuzie de masă eritrocitară, respectiv de plasmă.

După corecţia volemiei trebuie ajustat aportul de apă şi sare corespunzător pierderilor. Hipervolemia poate fi controlată de obicei prin restricţia aportului de sare şi apă şi utilizarea diureticelor (singura lor indicaţie argumentată).

În acest caz se poate utiliza un diuretic de ansă tip Furosemid 2 mg/kg i.v. lent (maxim 4 mg/min pentru evitarea ototoxicităţii). La pacienţii care nu răspund la doze convenţionale, se poate creşte până la doza totală de 10 mg/kg. În acelaşi sens se poate asocia şi Manitol 0,3 g/kg perfuzie de 30 de minute, dar există risc de încărcare osmotică a tubilor renali, ce poate agrava leziunea preexistentă, ceea ce limitează utilizarea lui.

Odată obţinută normovolemia, pentru majoritatea copiilor cu IRA, cantitatea de lichide necesară pe 24 de ore = diureza zilei precedente + 400 ml/zi (pierderi ireversibile).

Tratamentul hiperpotasemiei se impune la valori ale K seric > 5 mEq/l, sub monitorizarea EKG şi ionogramă zilnică (tabel VI):

- interzicerea administrării de K;
- la valori de peste 5,5 mEq/l se administrează răşini schimbătoare de ioni (Polistiren sulfonat de Na sau Kayexalate) 1 g/kg po în Sorbitol 70%;
- când potasemia > 7 mEq/l se administrează calciu gluconic 10% 1 ml/kg i.v. lent, în 5-15 minute sub monitorizarea frecvenţei cardiace, administrarea oprindu-se la sub 45 bătăi/min la copilul mare şi la sub 80/min la sugar;
- se poate administra şi glucoză 0,5 g/kg tamponată cu 0,1 UI insulină/kg, dar atenţie la riscul hipoglicemiei;
- util poate fi şi un β-agonist (Albuterol) în nebulizări;
- se poate asocia şi bicarbonat de Na 1 mmol/kg i.v. în 10 minute, dar administrarea excesivă de bicarbonat precipită hipocalcemia şi hipernatremia, de aceea bicarbonatul se va administra doar în prezenţa unei acidoze metabolice severe;
- dacă hiperpotasemia persistă şi se asociază fenomene cardiace, se impune practicarea hemodializei.

Tabel VI. Tratamentul non-dialitic al hiperpotasemiei

Agent	Efect	Doză	Momentul acţiunii
Polistiren sulfonat de Na	Schimb de Na cu K	1 g/kg po în Sorbitol	1-2 ore
Calciu gluconic	Stabilizarea potenţialului de membrană miocardică	1 ml/kg i.v. în 5-15 min	imediat
Glucoză şi insulină	Stimularea pătrunderii intracelulare a K	Glucoză 0,5 g/kg Insulină 0,1 ui/kg	30 min
B-agonist (Albuterol)	Stimularea pătrunderii intracelulare a K	5-10 mg/doză în nebulizări	30 min
Bicarbonat de Na	Introduce rapid K în celula	1 mmol/kg i.v. în 10 min	15 min

Acidoza metabolică severă (RA < 8 mEq/l, pH < 7,15) necesită corecţie parţială după formula: (20-RA) x G (kg) x 0,3 = mEq $NaHCO_3$.

Tratamentul tulburărilor fosfocalcice:

- dacă nu există manifestări clinice de tetanie, se mizează pe scăderea fosforemiei prin administrarea chelatorilor de fosfor, de ex. carbonat de Ca 2-3 g/zi;

- în prezenţa tetaniei se va administra Ca gluconic 10% i.v. lent, 0,5 ml/kg sub monitorizarea EKG.

Corecţia hiponatremiei trebuie făcută deoarece există risc de edem şi hemoragie cerebrală. Ea se realizează prin reducerea aportului de lichide şi administrarea de NaCl după formula: (125-Na real) x G (kg) x 0,6 = mEq NaCl.

Tratamentul HTA se realizează prin:

- reducerea aportului de sare şi lichide;

- în HTA severă: Diazoxid 5 mg/kg rapid i.v., eventual repetat peste 30 min sau Nitroprusiat de Na 0,5-10 µg/kg/min în perfuzie, asociat cu Furosemid 1-2 mg/kg;

- în HTA moderată se poate utiliza unul din următoarele medicamente: Propranolol 1-2 mg/kg po, Minoxidul 0,25-1 mg/kg, Hidralazină 1-5 mg/kg/zi, Nifedipin 0,5 mg/kg/zi sublingual.

Tratamentul convulsiilor se va face prin administrarea de Diazepam i.v. lent în doză de 0,3-0,5 mg/kg, apoi după sistarea lor se va trata cauza (HTA, hiponatremia, hipocalcemia).

Epurarea extrarenală prin hemodializă sau dializă peritoneală are următoarele indicaţii:

- tulburări metabolice severe, care nu răspund la terapia medicamentoasă (hiperpotasemie, hiponatremie, acidoză);
- uremia simptomatică incluzând pericardita, edemul pulmonar şi simptome neurologice;
- tulburări digestive necontrolate.

IX.7. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

N. NISTOR

Insuficienţa renală cronică (IRC) este definită ca o pierdere ireversibilă a funcţiilor renale, care are ca rezultat o scădere bruscă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) pe o perioadă de minim 3 luni.

Tabel I. Stadializarea bolii renale cronice conform National Kidney Foundation's
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFF-K / AOQI)

Stadiul leziunii renale	Parametrii urmăriţi	RFG ml/min/1,73 m^2
I	Afectare renală cu RFG normală	≥ 90
II	Afectare renală cu RFG uşor scăzută	60 – 89
III	Scădere moderată a RFG	35 – 59
IV	Scădere severă a RFG	15 – 29
V	Insuficienţă renală terminală	

Etiologie

Bolile congenitale / ereditare produc IRC de obicei înaintea vârstei de 6 ani, dar în unele cazuri ea poate să survină şi la vârsta de 8-12 ani:

- malformaţii obstructive;
- hipoplazia / displazia renală;
- boala polichistică;
- sindrom Alport.

Glomerulonefritele cronice, alte afecţiuni renale şi bolile sistemice evoluează spre IRC în adolescenţă.

Patogenie

Progresia bolilor renale spre IRC poate fi explicată prin teoria nefronului restant. Distrugerea unor nefroni, datorită afecţiunilor menţionate, face ca funcţia să fie preluată de către nefronii restanţi. Datorită creşterii presiunii intraglomerulare, se produce o hiperfiltrare în aceşti nefroni, astfel celulele mezangiale sunt expuse unor pulsaţii mecanice şi produc în cantităţi mari citokine proinflamatorii (fig. 1). În progresia leziunilor renale mai intervin:

- excesul de proteine din dietă, care creşte hiperfiltrarea în nefronii restanţi;
- lipidele, deoarece radicalii liberi de oxigen eliberaţi de IRC produc o oxidare a LDL şi aceste LDL oxidate exercită efecte toxice directe asupra celulelor nefronului, stimulând eliberarea citokinelor proinflamatorii;
- coagulabilitatea locală crescută.

Citokinele proinflamatorii sunt responsabile de hipertrofia şi hiperplazia glomerulară şi în final se ajunge la glomeruloscleroză.

Manifestări clinice

La copil, spre deosebire de adult, IRC are unele particularităţi:

- este influenţată creşterea;
- se asociază deformările osoase şi dezvoltarea anormală a danturii;
- evoluţia este marcată de episoade de deshidratare acută.

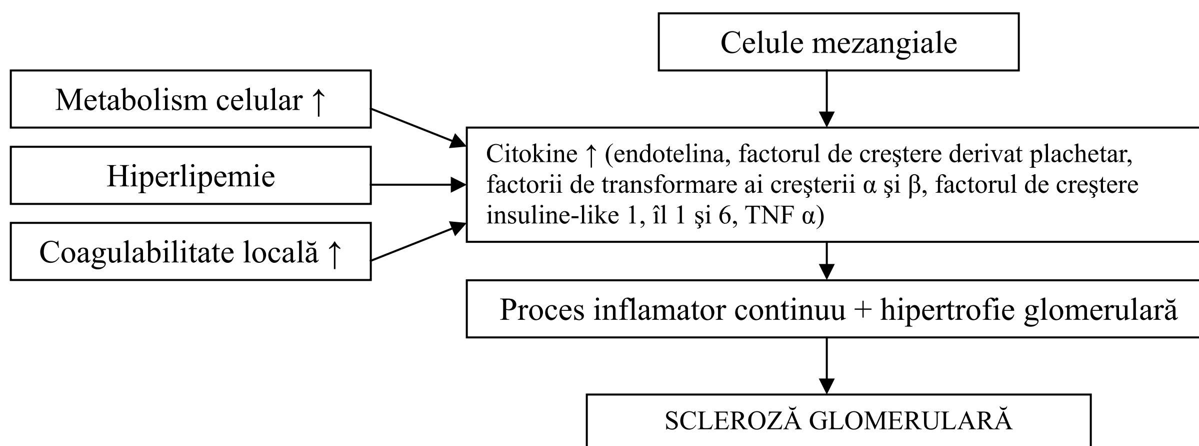


Fig. 1. Progresia bolii renale spre IRC

În stadiile iniţiale, boala este asimptomatică sau simptomatologia este nespecifică. Practic în aceste situaţii ea se depistează cu ocazia unor investigaţii efectuate pentru unele simptome ale bolii de bază: HTA simptomatică, edeme, episod de hematurie macroscopică, infecţie de tract urinar pe fond de uropatie malformaţivă sau reflux vezico-ureteral.

În stadiile avansate IRC determină tulburări la nivelul fiecărui aparat sau sistem, încât în această fază ea asociază o constelaţie de simptome, cu sau fără reducerea debitului urinar, dar totdeauna cu creşterea ureei şi creatininei serice:

➢ sindrom tegumentar:
- prurit (leziuni de grataj)
- piele rece, uscată
- echimoze, escoriaţii, descuamări
- hiperpigmentare
- cicatrizare întârziată

➢ sindrom neurologic:
- la nivelul sistemului nervos periferic:
  - o sindrom de neuron periferic
  - o polineuropatie
  - o sindromul picioarelor neliniştite care „ard”
  - o crampe musculare, slăbiciunea musculaturii proximale, fasciculaţii musculare, mioclonii, tremor
- la nivelul sistemului nervos central:
  - o insomnie, astenie, fatigabilitate
  - o tulburări de atenţie, de memorie, de personalitate
  - o clonus, crize convulsive
  - o encefalopatie
  - o obnubilare
  - o comă

➢ sindrom cardiovascular:
- HTA (renin-dependentă sau volum-dependentă)
- tulburări de ritm cardiac
- cardiomiopatia uremică
- insuficienţa cardiacă congestivă
- pericardită, miocardită
- tamponadă cardiacă

➢ simptome respiratorii:
- dispnee
- revărsate pleurale
- edem pulmonar acut
➢ simptome digestive:
- halenă amoniacală
- sughiţ, anorexie, greţuri, vărsături
- hemoragii gastrointestinale (prin gastrite sau ulcer)
- tulburări de tranzit
➢ tulburări hematologice:
- anemia, a cărei severitate se corelează cu scăderea clearance-ului de creatinină.

Factorii determinanţi ai producerii acestei anemii sunt:

- producţia scăzută de eritropoietină la nivelul rinichiului (cauza principală);
- scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor datorită în special unor „toxine uremice”
- pierderea de sânge în timpul dializei
- deficitul de acid folic, în special la copiii dializaţi

In IRC avansată este asociată o tendinţă crescută la sângerări datorate:

- unui defect în funcţia trombocitelor ce determină tulburări de agregare şi reducerea producţiei de tromboxan
- scăderii factorului 3 plachetar
- unui defect al F VIII sau al factorului von Willebrand

➢ creşterea susceptibilităţii la infecţii, datorată în special modificărilor în formarea şi funcţia leucocitelor. Există o tendinţă a acestor pacienţi de a avea puţină febră ca răspuns la infecţie, probabil din cauza efectelor uremiei asupra centrului hipotalamic de control al temperaturii.

La bolnavii dializaţi, bariera mucoasă din calea infecţiilor poate fi afectată de procedeele de acces vascular sau peritoneal, care pot constitui o poartă de intrare în special pentru stafilococ.

Glucocorticoizii şi medicamentele imunosupresive utilizate pentru diferite boli renale cauzatoare de IRC, pot, de asemenea, favoriza creşterea riscului de infecţie.

➢ sindromul de malnutriţie care se produce prin lipsa aportului energetic şi prin hipercatabolismul metabolic. Evaluarea stării de nutriţie la copiii cu IRC se face prin aprecierea:

- greutăţii corporale
- taliei
- indexul masei corporale: IMC = G (kg) / T^2
- pliurilor cutanate
- albuminei serice

➢ osteodistrofia renală care constă în modificări osoase de intensitate diferită, în funcţie de durata şi stadiul IRC.

Osteodistrofia renală (ODR) apare în evoluţia IRC şi se manifestă prin:

- întârziere în creştere;
- dureri osoase, în special pe articulaţiile care suportă greutatea corpului (coloană dorso-lombară, articulaţia coxo-femurală, genunchi, pumn); ele se accentuează la schimbarea poziţiei;
- luxaţia epifizară (femur, radius) care induce mers legănat / şchiopătat, limitarea mişcărilor articulare;
- deformaţii osoase;
- copiii sub 4 ani prezintă leziuni asemănătoare rahitismului vitamino-D sensibil;
- la copii mari se produc deformări ale membrelor inferioare asemănătoare bolii Blount.

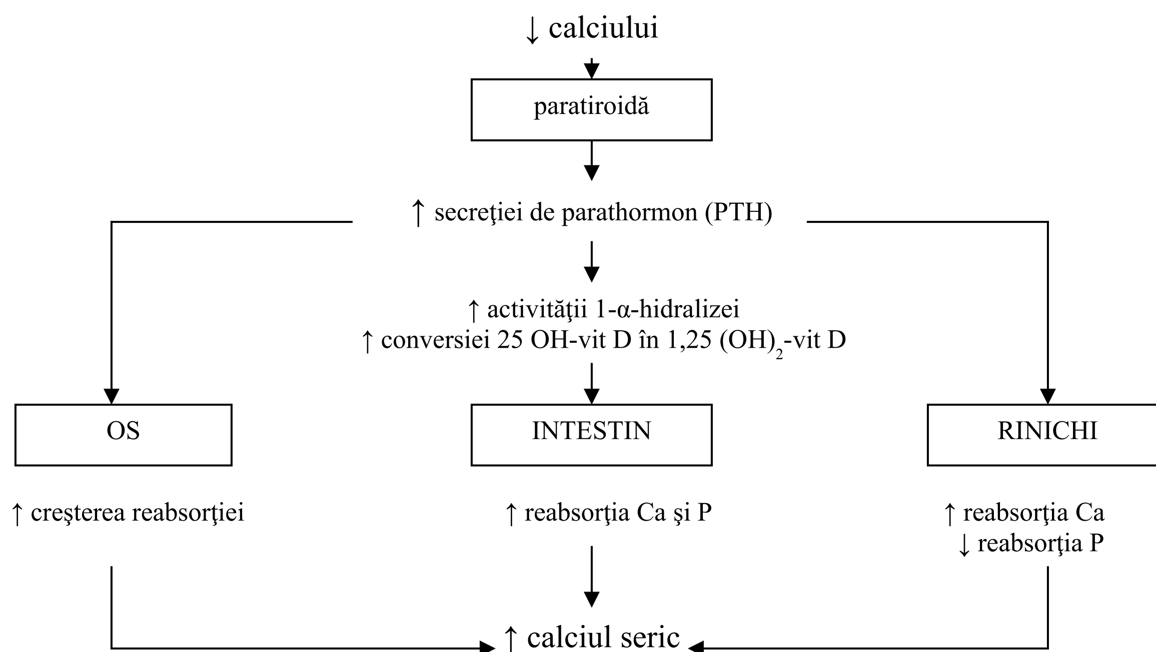


Fig. 2. Patogenia osteodistrofiei renale (Wasseling K, et al - 2007)

Toate acestea determină restricţia activităţilor, ceea ce influenţează calitatea vieţii.

Prin utilizarea dializei cronice, incidenţa şi severitatea simptomelor clinice menţionate se modifică, astfel încât acolo unde este practicată medicina modernă, manifestările evidente ale uremiei au fost probabil abolite. Din nefericire, totuşi, chiar terapia prin dializă nu este un panaceu, deoarece unele tulburări rezultate din deteriorarea funcţiei renale răspund insuficient, în timp ce altele progresează în ciuda tratamentului prin dializă. Mai mult, apar şi anumite tulburări inexistente la iniţierea ei şi care ar trebui interpretate ca fiind complicaţii ale dializei.

Examenele paraclinice

a) Examenul urinii

Diureza poate oferi, în afara elementelor necesare diagnosticului stadial, informaţii orientative privind nefropatia cauzală a IRC. Astfel existenţa unei poliurii în stadii avansate ale IRC, sugerează o nefropatie tubulo-intestinală sau una amiloidică. Variaţiile mari ale diurezei de la o zi la alta pot fi un semn al obstrucţiei incomplete a căilor urinare.

Proteinuria are tendinţă de scădere pe măsura scăderii RFG, dar poate fi întâlnită o proteinurie masivă chiar în stadiile avansate ale IRC, determinată de nefropatii glomerulare. O caracteristică a IRC instalată în contextul obstrucţiei căilor urinare este absenţa proteinuriei.

Hematuria microscopică ce continuă în stadii avansate ale IRC caracterizează unele tipuri de glomerulonefrite (ex. cea mezangiocapilară). Hematuria microscopică discontinuă se întâlneşte în litiaza renală şi în polichistoză.

Leucocituria, eventual asociată cu cilindri leucocitari este tipică pentru pielonefrita cronică.

b) **Examenul sângelui** permite afirmarea cu certitudine a diagnosticului de IRC:

- ureea şi creatinina serică crescute;
- clearance-ul de creatinină scăzut;
- anemie normocromă, normocitară, aregenerativă;
- acidoză metabolică;
- hipocalcemie, hipofosfatemie;
- hiperpotasemie.

Trebuie menţionat că în stadiile iniţiale ale IRC, singura anomalie biologică poate fi retenţia azotată, celelalte investigaţii fiind modificate corespunzător nefropatiei cauzale, în timp ce în stadiile avansate situaţia se inversează.

Pentru formularea diagnosticului etiologic chiar în stadiul terminal al unei IRC pot fi utile şi unele investigaţii imunologice.

Astfel, complementul seric scăzut sugerează o GN hipocomplementemică sau lupus. Tot pentru lupus pledează şi evidenţierea unui titru crescut de anticorpi antinucleari.

c) Examene imagistice

Atunci când etiologia IRC nu este cunoscută, evaluarea dimensiunilor şi conturului rinichilor ca şi a modificărilor arborelui pielo-caliceal este indispensabilă pentru diagnostic. pot face aceste evaluări.

d) Examenul histologic

Aspectul histologic este util în stadiile iniţiale ale IRC. Însă în stadiile avansate, riscul de sângerare creşte, iar numărul puncţiilor necesare este mai mare din cauza fibrozei renale şi materialul bioptic este rareori interpretabil. De aceea, utilitatea biopsiei renale în stadiile avansate de IRC este redusă.

Tratament

Terapia conservatoare (nondializă, nontransplant) trebuie instituită timpuriu pentru a controla simptomele, a minimaliza complicaţiile, a preveni sechelele şi a încetini progresiunea insuficienţei renale. Nivelul funcţiei renale ar trebui să fie evaluat la intervale periodice şi orice componentă reversibilă ar trebui corectată. Factorii prerenali (deshidratare, scăderea debitului cardiac şi stenoza arterei renale) şi cauzele postrenale (obstrucţia ureterală sau a uretrei) care pot exacerba insuficienţa renală cronică trebuie identificaţi şi trataţi. HTA, infecţiile tractului urinar, litiaza, anomaliile tractului urinar sau acele forme de glomerulonefrite care răspund la terapie imunosupresivă trebuie tratate corect. Aspectele preventive includ evitarea medicamentelor nefrotoxice şi a substanţelor de contrast la pacienţii cu funcţie renală compromisă.

Valorile ureei şi creatininei serice se corelează slab cu simptomele şi nu sunt indicatori fideli ai RFG. Clearance-ul creatininei (raportul concentraţiilor urinară şi serică ale creatininei x volumul urinar pe minut) tinde să supraestimeze RFG, în timp ce calcularea clearance-ului ureei deseori subestimează RFG.

Tratamentul dietetic

Restricţiile precoce de sodiu sunt importante în tratamentul HTA. Odată cu progresia IRC, trebuie eliminate alimentele cu conţinut bogat în fosfaţi şi potasiu.

Controversele în legătură cu beneficiul clinic al scăderii proteinelor din dietă continuă, dar este cert că această măsură este eficientă dacă este aplicată precoce. Reducerea conţinutului de proteine în dietă reduce anorexia, greaţa şi vărsăturile şi, dacă este instituită din timp (RFG > 40-50 ml/min), poate fi eficientă în încetinirea progresiei bolii renale. În prezent este stabilit că proteinele trebuie reduse doar între 0,8 – 1,1 g/kg/zi pentru a nu influenţa negativ creşterea.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul **HTA.** Studiile sugerează că un control bun al HTA este la fel de important ca şi restricţia proteinelor din dietă în încetinirea progresiei bolilor renale. El se bazează pe:

- dietă hiposodată
- diuretice:
  - tiazidice (Indapamid), insuficient când RFG < 30 ml
  - de ansă (Furosemid)
- inhibitori de enzimă de conversie (pot produce hiperpotasemie!)
- blocanţi ai canalelor de calciu când RFG < 20 ml/min/1,73 m^2 (Verapamil)
- betablocante (Propanolol).

În criza hipertensivă se pot folosi:

- Furosemid i.v.

- Nifedipin sublingual
- Captopril p.o.
- Labetolol p.o.
- Nitroprusiat i.v.

Tratamentul **anemiei** are ca obiectiv menţinerea Hb ≥ 11 g%:

- Eritropoietină recombinată umană 50 u/kg de 3 ori pe săptămână
- preparate de Fe şi acid folic
- în cazuri extreme: transfuzie de masă eritrocitară.

Tratamentul **osteodistrofiei renale** are ca obiectiv menţinerea nivelului normal de fosfor care este esenţial în prevenirea hiperparatiroidismului:

- dietă săracă în fosfor
- chelatori de fosfaţi pentru scăderea fosforemiei şi implicit scăderea stimulării PTH-ului (carbonat sau acetat de Ca 50 mg/kg/zi)
- analogi ai vitaminei D (ex. Calcitriol)
- preparate de calciu.

Tratamentul **retardului fizic**:

- hormon de creştere recombinat la copiii cu RFG < 75 ml/min/1,73 m^2 peste vârsta de 2 ani şi dacă sunt deschise cartilajele de creştere.

Tratamentul **hiperkaliemiei**:

- limitarea alimentelor bogate în K
- suprimarea medicamentelor cu efect de reţinere a K în organism
- perfuzii cu glucoză 10%, 0,5 ml/kg/i.v.
- Sorbitol 25-50 mg p.o.
- Furosemid 0,5-1 mg/kg/zi (dacă are diureză adecvată).

Tratamentul **infecţiilor intercurente**:

- antibiotice conform antibiogramei
- dozele de antibiotice vor fi adaptate gradului de alterare a RFG.

Deseori restricţia de Na, K, fosfaţi şi proteine din dietă se dovedeşte inacceptabilă pentru pacient. De aceea, atunci când în ciuda tratamentului conservator, IRC progresează, ar trebui instituite dializa şi/sau transplantul.

Terapia de substituţie

Dializa şi transplantul, reprezintă metode substitutive ale funcţiei renale, care nu se exclud ci dimpotrivă, se completează, dializa fiind utilizată până când se găseşte un donator compatibil.

O limită a dializei este vârsta foarte mică, dar miniaturizarea aparaturii permite în prezent a fi aplicată şi la sugar sub forma hemodializei sau a dializei peritoneale.

În SUA, pentru rambursarea pacienţilor ce necesită dializă s-au stabilit anumite valori minime ale ureei, creatininei şi RFG, dar aceste criterii nu sunt corecte, deoarece corelarea simptomelor cu funcţia renală variază de la pacient la pacient, depinzând de cauza bolii renale, de dietă, de statusul nutriţional şi de afecţiunile coexistente.

Pe lângă aceste criterii discutabile, alte criterii de includere în programul de dializă cronică sunt:

- clinice:
  - o digestive: greţuri, vărsături, intoleranţă alimentară
  - o neurologice: somnolenţă, crize convulsive
  - o cardiovasculare: HTA severă neresponsivă la tratament, insuficienţă cardiacă
- de laborator:
  - o acidoză metabolică necorectabilă
  - o anemie severă care nu răspunde la tratament.

Transplantul renal este o soluţie ideală. Progresele recente în terapia posttransplant, permit transformarea copilului cu IRC dependent de un aparat de dializă, într-o persoană independentă, cu o viaţă apropiată de normal.

IX.8. RINICHIUL POLICHISTIC

CRISTINA RUSU

Termenul general de rinichi polichistic se foloseşte pentru afecţiunile genetice cu chişti renali multipli, asociaţi sau nu cu chişti sau alte anomalii în alte organe. În funcţie de tipul de transmitere genealogică, dar şi de vârsta la care boala devine manifestă, se deosebesc două tipuri principale de rinichi polichistic: autosomal recesiv (ARPKD) şi autosomal dominant (ADPKD).

În descrierea iniţială a rinichiului polichistic la copil au fost identificate patru clase (perinatal, neonatal, infantil şi juvenil), dar studii ulterioare au arătat că această diferenţiere nu are rost.

RINICHIUL POLICHISTIC AUTOSOMAL RECESIV

Marea majoritate a indivizilor cu rinichi polichistic autosomal recesiv (ARPKD) sunt diagnosticaţi în perioada neonatală cu rinichi mari şi ecogenici. Aproximativ 45% din sugari au şi anomalii hepatice (hepatomegalie, dilatarea căilor biliare intrahepatice, ecogenitate crescută). Unii au şi hipoplazie pulmonară (datorită oligohidramniosului), aproximativ 30% din sugari decedând prin insuficienţă respiratorie. Mai mult de 50% din copii dezvoltă insuficienţă renală cronică în prima decadă de viaţă. Terapiile moderne de susţinere respiratorie neonatală, ca şi terapiile de substituţie renală au dus la îmbunătăţirea marcată a supravieţuirii (82% la un an, 70% la 15 ani).

Incidenţa ARPKD este estimată la 1/ 10.000 până la 1/ 40.000. Incidenţa reală probabil că este subestimată deoarece unii copii pot muri în perioada neonatală fără a avea un diagnostic definitiv.

Diagnostic clinic

Criteriile de diagnostic clinic pentru ARPKD (Zerres, 1996) sunt:

- Aspect tipic la imagistica renală şi
- Unul sau mai multe din următoarele:
  - Semne clinice/de laborator de fibroză hepatică care duc la hipertensiune portală şi se manifestă prin hepatosplenomegalie şi/ sau varice esofagiene;
  - Anomalii ale canaliculelor biliare (pe biopsia hepatică);
  - Absenţa chiştilor renali la ambii părinţi (ecografie);
  - Dovadă anatomo- patologică de ARPKD la un frate afectat;
  - Consangvinitatea părinţilor, sugerând transmitere autosomal recesivă.

Sugar

- mase abdominale palpabile în flanc bilateral la sugari cu hipoplazie pulmonară, istoric de oligohidramnios şi hipertensiune (foarte sugestiv pentru ARPKD);
- rinichi mari ecogenici la ecografia prenatală (sugestiv pentru ARPKD, deşi pot fi şi alte cauze).

Copil şi adult tânăr

- La cei cu debut atipic, la copilul mare, imagistica renală este mai puţin caracteristică;
- Anomaliile hepatice sunt de obicei semnele evidente de debut.

Afectarea renală

Tablou clinic

Palparea abdominală relevă invariabil mase abdominale mari bilateral pe flancuri.

De obicei fluxul urinar nu este diminuat. Poliuria şi polidipsia apar când apare defectul de concentrare. Hiponatremia se întâlneşte frecvent în perioada neonatală, dar de obicei se ameliorează dacă nu există insuficienţă renală. Funcţia renală (reflectată de ureea şi creatinina sangvină) este frecvent afectată, dar se poate îmbunătăţi în timp.

De multe ori în primele săptămâni de viaţă se depistează hipertensiune arterială.

Mai mult de 50% din cazuri evoluează spre insuficienţă renală cronică în prima decadă de viaţă.

Ecografia renală

- **Sugar:** feţii şi sugarii cu ARPKD au rinichi maeri, ecogenici, cu lipsa diferenţierii cortico-medulare:
  - De obicei nu apar chişti mari, deşi ei pot apare în stadiile avansate;
  - Aspect ecografic de „rozete focale" corespunzând aspectului macroscopic de chişti pe tubii colectori orientaţi radial;
  - Rinichii pot fi deosebit de mari la naştere, dar în timp proporţia faţă de restul corpului scade;
  - Pe măsură ce boala progresează, aspectul ecografic începe să semene cu cel din ADPKD;
- **Copil şi adult tânăr:**
  - Rinichi ecogenici şi mari (dar nu excesiv de mari);
  - Chişti mari la copil mare.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) a fost propusă ca metodă neinvazivă alternativă faţă de biopsia renală pentru stabilirea diagnosticului de ARPKD:

- Rinichi măriţi cu semnale hiperintense T2;
- Uro-RMN: model caracteristic hiperintens linear radial în corticală şi medulară (reprezintă dilatări microchistice);
- RMN poate fi o metodă de diagnostic utilă la feţii cu ecografie neconcludentă în trimestrul III de sarcină (dar nu mai devreme !).

Anatomia patologică arată afectare renală simetrică, bilateral. Microscopic, rinichii prezintă dilataţii fusiforme (microchişti cu diametru sub 4 mm) care iradiază din medulară spre corticală. Afectarea este limitată la tubii colectori, deşi la făt pot apare chişti tranzitorii pe tubii proximali.

Afectarea hepatică

Tablou clinic: de obicei afectarea hepatică din ARPKD constă în hepato-splenomegalie, fără alte simptome evidente. Posibile complicaţii hepatice includ: colangită ascendentă, disfuncţie hepatică progresivă, hipertensiune portală cu varice, hipersplenism şi insuficienţă hepatică manifestă cu ciroză.

Ecografia relevă hepatomegalie, dilatarea căilor biliare intrahepatice (şi uneori şi extrahepatice), vizualizare scăzută a venelor porte periferice şi ecogenitate crescută. Toate aceste semne au fost remarcate prenatal, dar nu sunt întotdeauna prezente la naştere.

Anatomia patologică: aspectul histologic tipic constă în proliferarea şi ectazia canaliculelor biliare şi fibroză hepatică.

Biochimie: testele funcţionale hepatice şi transaminazele sunt de obicei normale.

Afectarea pulmonară

Hipoplazia pulmonară ca rezultat al oligohidramniosului este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate în perioada neonatală. Rinichii mult măriţi pot fi şi ei cauză de hipoventilaţie şi detresă respiratorie prin limitarea mişcărilor diafragmului.

Alte anomalii

Dificultăţile alimentare pot apare datorită compresiunii mecanice a stomacului de către rinichii, ficatul sau splina mărită. În plus, cei cu afectare renală severă pot avea dificultăţi alimentare datorită malfuncţiei renale, cu pierderea apetitului şi influenţarea motilităţii gastrice.

Uneori se înregistrează facies Potter şi alte componente ale secvenţei oligohidramnios (urechi jos inserate, micrognaţie, nas plat, anomalii ale poziţiei membrelor, deficit de creştere).

Anevrismele cerebrale (semn comun în rinichiul polichistic autosomal dominant), au fost raportate numai la un adult şi un copil cu ARPKD.

Genetică moleculară şi strategia de testare

Gena PKHD1 este singura genă cunoscută a fi afectată în ARPKD. Boala se transmite autosomal recesiv, deci individul afectat trebuie să aibă două gene alele anormale, părinţii fiind normali fenotipic, dar purtători heterozigoţi (cu o genă normală şi una anormală). Frecvent în familiile afectate

se depistează căsătorii consangvine, deoarece acestea cresc şansele de întâlnire a doi heterozigoţi cu aceeaşi genă anormală moştenită de la un strămoş comun.

Strategia de testare a unui copil suspicionat de ARPKD este următoarea:

- Când sunt îndeplinite criteriile de diagnostic pentru ARPKD, testarea genetică moleculară de obicei nu este necesară pentru confirmarea diagnosticului;
- Când nu sunt îndeplinite criteriile specifice de diagnostic pentru ARPKD se face testare moleculară prin secvenţiere sau scanarea mutaţiilor. Dacă testarea nu evidenţiază prezenţa a două mutaţii se poate avea în vedere un test suplimentar pentru detecţia deleţiilor/ duplicaţiilor;
- Chiar dacă biopsia renală stabileşte diagnosticul în multe cazuri, de obicei nu este necesară când sunt îndeplinite criteriile clinice de diagnostic.

Pentru o eventuală testare a altor membri ai familiei (pentru a aprecia dacă sunt purtători), dar şi pentru diagnostic prenatal la o altă sarcină a părinţilor este necesară în primul rând identificarea mutaţiei la un copil afectat sau efectuarea de studii de înlănţuire cu testarea multor membri din familie.

Diagnostic diferenţial

- ***Rinichiul polichistic autosomal dominant*** (ADPKD): dezvoltare progresivă a chiştilor, ducând la rinichi polichistici măriţi bilateral; frecvent se asociază chişti în alte organe (ficat, vezicule seminale, pancreas, arahnoidă) şi anomalii nonchistice (anevrisme intracraniene, dilatarea rădăcinii aortei şi disecţia aortei toracice, prolaps de valvă mitrală, hernii ale peretelui abdominal); boala de obicei debutează la adolescent; afecţiunea se transmite autosomal dominant („din tată în fiu") şi nu se întâlnesc căsătorii consangvine;
- ***Boala renală glomerulochistică:*** debut în perioada neonatală cu mase abdominale mari palpabile pe flancuri; ecografic aspect similar cu ARPKD (rinichi ecogenici difuz măriţi, ocazional chişti mari); microscopic – dilatarea capsulei Bowman şi displazie cu diferenţiere anormală a medularei;
- ***Displazia chistică difuză:*** rinichi mari ecogenici; histologic – segmente ale nefronului dezorganizate, puţin diferenţiate, cu elemente primitive precum cartilajul; poate apare sporadic sau ca o componentă a unui sindrom pluri-malformaţiv;
- ***Alte forme de „rinichi polichistic"***: scleroză tuberoasă, malignităţi (leucemie, tumoră Wilms), tromboză bilaterală de venă renală, nefropatie la radiocontrast;
- ***Alte sindroame hepato-renale:*** nefronoftizie juvenilă, sindrom Meckel Gruber, sindrom Bardet Biedl, distrofia toracică asfixiantă Jeune; de obicei se asociază şi alte anomalii congenitale.

Management

Evaluare după stabilirea diagnosticului

- Evaluarea statusului respirator, inclusiv examen clinic, puls oximetrie, radiografie toracică;
- Măsurarea concentraţiei electroliţilor serici (Na, K), creatinina serică, examen de urină (pentru evaluarea defectului de concentrare a urinei), evaluarea clinică a volumului intravascular;
- Ecografie renală;
- Măsurarea TA;
- Evaluarea hrănirii şi creşterii;
- Măsurarea transaminazelor hepatice, acizilor biliari serici, funcţiei de sinteză hepatică (prin măsurarea albuminei serice şi a studiilor de coagulare); citologie sangvină; examen clinic pentru hepato- splenomegalie şi ecografie abdominalăpentru aprecierea gradului de afectare hepatică.

Tratamentul manifestărilor

- Ventilaţie mecanică pentru tratarea hipoplaziei pulmonare şi evitarea compresiei pulmonare de către rinichii mult măriţi;
- Nefrectomie uni/ bilaterală dacă rinichii sunt mult măriţi;
- Hiponatremia tratată conform statusului volumic;
- La nou născuţi cu oligurie/ anurie – dializă peritoneală în primele zile de viaţă;

- HTA de obicei cedează bine la inhibitori de conversie a angiotensinei;
- La cei cu intoleranţă alimentară şi deficit de creştere – alimentaţie parenterală prin sondă nazo- gastrică sau gastrostomie; în plus se poate asocia hormon de creştere;
- Infecţiile urinare sunt frecvente şi trebuie tratate;
- Colangita bacteriană este o complicaţie frecvent subdiagnosticată;
- La cei cu hipertensiune portală progresivă este indicat un şunt porto-cav; varicele se pot trata prin scleroterapie endoscopică;

Prevenirea complicaţiilor secundare

La cei cu hipertensiune portală severă şi disfuncţie splenică este indicată imunizarea împotriva bacteriilor capsulate (pneumococcus; *H. influenza* type B; meningococcus). Se recomandă şi profilaxie cu Penicilină.

Dispensarizare

Următorii parametri trebuie monitorizaţi regulat:

- TA – cel puţin anual;
- Funcţia renală şi electroliţii - cel puţin anual; la cei cu afectare renală se evaluează în plus anemia şi osteodistrofia;
- Statusul hidratării;
- Statusul nutriţional;
- Afectare hepatică – anual prin examen clinic şi hematologic complet; dacă există hepato-splenomegalie – ecografie anual, eventual colangiografie; endoscopie pentru cei cu hipertensiune portală.

RINICHIUL POLICHISTIC AUTOSOMAL DOMINANT

Rinichiul polichistic autosomal dominant (ADPKD) este în general o boală multisistemică cu debut tardiv (fiind numită şi boala polichistică renală a adultului) caracterizată prin chişti renali bilateral, chişti în alte organe (ficat, vezicule seminale, pancreas, arahnoidă), anomalii vasculare şi hernii. Manifestările renale includ HTA, dureri renale şi insuficienţă renală. Jumătate din indivizi ajung la insuficienţă renală terminală în jurul vârstei de 60 ani. Boala se manifestă foarte variabil.

Diagnosticul de ADPKD se stabileşte în primul rând pe studii imagistice renale. Diagnosticul este confirmat de testarea moleculară a genelor PKD 1 şi 2.

Tratamentul constă în: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (pentru HTA), tratament conservator al durerilor în flancuri, terapia standard a nefrolitiazei, prevenirea şi terapia chirurgicală a complicaţiilor vasculare.

Boala se transmite autosomal dominant, în 95% din cazuri, bolnavul având un părinte afectat.

Diagnosticul prenatal este posibil dacă se cunoaşte mutaţia prezentă în familie.

ADPKD este cea mai comună boală monogenică potenţial letală, afectând 1/ 1.000- 1/ 4.000 nou născuţi.

Diagnostic clinic

ADPKD este o boală multisistemică definită prin:

- Chişti renali bilateral;
- Chişti în alte organe (ficat, vezicule seminale, pancreas, arahnoidă);
- Anomalii extrarenale (anevrisme intracraniene şi dolicoectazie, dilatarea rădăcinii aortei şi disecţie de aortă toracică, prolaps de valvă mitrală, hernii ale peretelui abdominal);
- Absenţa manifestărilor sugestive pentru alte boli renale chistice.

Criteriile de diagnostic se bazează pe datele ecografice şi includ:

1. Cel puţin doi chişti uni/ bilateral la indivizi sub vârsta de 30 ani;
2. Rinichi mari ecogenici fără chişti distincţi macroscopic la un sugar/ copil care are 50% risc (are un părinte bolnav) de ADPKD;

La un individ cu istoric familial de ADPKD următoarele elemente sunt sugestive pentru diagnostic:

- Mărirea rinichilor/ ficatului la examenul clinic;
- Prezenţa HTA/ prolapsului de valvă mitrală/ herniilor peretelui abdominal.

La un individ fără istoric familial de ADPKD următoarele elemente suntsugestive, fără a fi dovezi clare de diagnostic:

- Rinichi măriţi bilateral + chişti +
- +/- chişti hepatici +
- Absenţa semnelor sugestive pentru o altă formă de boală chistică renală

Genetică moleculară şi strategia de testare

Există două gene asociate cu ADPKD – PKD1 (care determină mai mult de 80% din cazuri) şi PKD 2.

Diagnosticul de ADPKD se bazează în primul rând pe studiile imagistice renale; uneori poate fi necesară testarea genetică moleculară atunci când diagnosticul este incert.

- Metodele imagistice renale de elecţie sunt ecografia renală/ CT / RMN;
- Teste genetice moleculare: secvenţiere – utilă când imagistica este echivocă/ când diagnosticul trebuie lămurit la un adult tânăr;
- La cei cu secvenţiere normală PKD1, este util testul pentru duplicaţii/ deleţii PKD2.

Pentru diagnostic presimptomatic sau diagnostic prenatal este necesară întâi identificarea mutaţiei la un individ afectat din familie.

Afectarea renală

Tablou clinic

- **Anomalii ale funcţiei renale**: scăderea capacităţii de concentrare urinară şi excreţie a amoniului apare precoce; reducerea excreţiei urinare de amoniu în prezenţa stressului metabolic (cum ar fi excesele alimentare) poate contribui la dezvoltarea litiazei urinare de acid uric şi oxalaţi de calciu, care se asociază frecvent cu pH urinar scăzut şi acidurie hipocitrică la pacienţii cu ADPKD; studii recente arată că defectul de concentrare urinară şi concentraţia serică crescută de vasopresină pot contribui la formarea chiştilor;
- **HTA**: precedată de scăderea fluxului sanguin renal; depistarea precoce este importantă deoarece afectarea cardio-vasculară este principala cauză de deces la aceşti bolnavi; HTA necontrolată creşte riscul pentru:
  - Proteinurie, hematurie, declin rapid al funcţiei renale;
  - Morbiditate şi mortalitate prin afectare valvulară cardiacă şi anevrisme;
  - Complicaţii fetale şi materne în timpul sarcinii;
- **Dureri renale**: frecvente în ADPKD; determinate de hemoragia chiştilor, nefrolitiază, infecţia chiştilor, tumori; frecvent autolimitante;
- **Litiaza renală:** 20% din cazuri; frecvent din acid uric şi/ sau oxalat de calciu; factori predispozanţi: scăderea excreţiei urinare de amoniu, pH urinar scăzut, concentraţie scăzută citrat urinar;
- **Infecţii de tract urinar şi infecţia chiştilor:** cei cu ADPKD au frecvent piurie; femeile au mai frecvent infecţii; germeni: E. Coli şi alte enterobacterii; infecţia retrogradă duce la pielonefrită şi infectarea chiştilor;
- **Carcinom renal:** faţă de cel din populaţia generală apare mai devreme, are simptome constituţionale, este multicentric şi formează metastaze; ambele sexe sunt egal afectate; o masă solidă la ecografie, calcificări la CT sau fixarea contrastului, trombus tumoral şi limfangiopatii la CT sau RMN ar trebui să ridice suspiciunea de carcinom;
- **Insuficienţa renală:** 50% din cazuri la 60 ani; declinul anual al funcţiei renale (GFR) 5 ml/min; volumul renal şi mărimea chiştilor sunt factori predictivi ai declinului funcţional renal; folosirea excesivă de analgezice poate contribui la progresia bolii chistice renale.

Manifestări extrarenale

- **Boala polichistică hepatică**: chiştii hepatici sunt rari la copil; apar mai devreme la fete faţă de băieţi; este mai severă la femeile care au multe sarcini; de obicei asimptomatici, nu determină insuficienţă hepatică; complicaţii: hemoragia chistului, infecţie sau ruptură; alte afectări hepatice: dilatarea căilor biliare, fibroză hepatică congenitală, colangiocarcinom, adenom al ampulei Vater;
- **Leziuni pancreatice:** chişti, tumori mucinoase papilare intraductale, carcinom;
- **Chişti în alte organe:** vezicule seminale (40%), arahnoidă (8%), diverticuli meningeani spinali; chiştii ovarieni nu se asociază cu ADPKD;
- **Manifestări cardio-vasculare:** anevrisme, dolicoectazie, dilatarea rădăcinii aortei, disecţia aortei toracice şi arterelor cervicocefalice, anomalii ale valvelor cardiace, posibil anevrisme artere coronare;
- **Boala diverticulară:** diverticuloză de colon/ extracolonică şi diverticulită.

Diagnostic diferenţial

- ***Rinichiul polichistic autosomal recesiv*** (ARPKD): vezi mai sus;
- ***Scleroza tuberoasă:*** boală autosomal dominantă manifestată prin anomalii cutanate (pete albe, angiofibroame), cerebrale (tumori, convulsii), cardiace şi renale (chişti);
- ***Boala von Hippel Lindau:*** boală autosomal dominantă manifestată prin hemangioblastoame ale sistemului nervos central şi/sau retiniene, chişti renali, carcinom renal, chişti pancreatici, feocromocitom, cistadenom papular al epididimului;
- ***Sindromul oro-facio-digital tip 1:*** boală dominantă legată de X letală la băieţi; fetele afectate asociază frecvent afectare extrarenală: frenule orale, limbă despicată şi tumori linguale, palat despicat, malpoziţie dentară, dismorfie facială, anomalii digitale;
- ***Diabet zaharat MODY5:*** diabet la tânăr, insuficienţă pancreatică exocrină şi atrofie pancreatică, malformaţii renale şi genitale, anomalii ale funcţiei hepatice;
- ***Boala renală glomerulo-chistică:***chişti glomerulari fără afectare tubulară;
- ***Sindrom Hajdu Cheney:*** rinichi măriţi cu chişti corticali şi medulari, hipostatură, dismorfie facială, hirsutism, acroosteoliză;
- ***Chişti renali izolaţi;***
- ***Boală chistică renală câştigată:*** la cei cu insuficienţă renală cronică;
- ***Boală polichistică hepatică autosomal dominantă.***

Management

Evaluare după stabilirea diagnosticului

- Ecografie renală;
- CT abdominal cu/ fără substanţă de contrast – spre deosebire de RMN detectează litiaza şi calcificări renale;
- Măsurarea TA;
- Dozare lipide sangvine;
- Examen de urină;
- Ecocardiografie;
- RMN cardiac – pentru cei cu istoric familial de disecţie aortică;
- Angio CT/ RMN - pentru cei cu istoric familial de anevrisme intracraniene.

Tratamentul manifestărilor

- **HTA**: inhibitori ai enzimei de conversie, NU blocanţi ai canalelor de calciu;
- **Dureri în flanc**: agenţi nonopioizi, antidepresive triciclice; analgezice narcotice – de rezervă; infiltraţiile pot fi utile;
- **Terapie de decompresie a chiştilor**: aspiraţie (sub control eco/ CT), sclerozare, decompresie chirurgicală, fenestrare laparoscopică, denervare renală, nefrectomie retroperitonoscopică şi embolizare arterială, nefrectomie laparoscopică;

- **Hemoragiile chiştilor şi hematuria masivă**: de obicei sunt autolimitate; repaus la pat, analgetice, hidratare;
- **Litiaza urinară:** se depistează la CT; tratament ca în populaţia generală (lichide, citrat de potasiu, litotripsie);
- **Infecţia chiştilor:** CT/ RMN; aspiraţia chiştilor pentru cultură; antibiotice (Biseptol, fluorochinolone); drenaj chirurgical/ percutan;
- **Malignităţi**: RMN cu contrast cu gadolinium; ureteroscopie/ pielografie retrogradă;
- **Insuficienţa renală cronică:** pentru încetinirea progresiei – controlul HTA şi hiperlipidemiei, dietă cu restricţie proteică, controlul acidozei, prevenirea hiperfosfatemiei;
- **Boala polichistică hepatică:** de obicei nu necesită tratament; evitarea estrogenilor şi cafeinei; inhibitori ai pompei de protoni sau blocanţi H2; simptome severe – aspiraţie percutană şi scleroză, fenestrare laparoscopică, transplant hepatic, embolizare selectivă arteră hepatică;
- **Anevrisme intracraniene:** urmărire; intervenţie chirurgicală în caz de ruptură; la cei cu risc mare chirurgical – tratament endovascular;
- **Disecţia aortei:** când rădăcina aortei atinge 55-60 mm se recomandă înlocuirea aortei.

Dispensarizare

Următorii parametri trebuie monitorizaţi regulat:

- Anevrisme intracraniene – angioRMN – testare iniţială şi apoi la 10 ani;
- Disecţie de aortă – se testează rudele de gradul întâi ale pacienţilor cu disecţie aortică prin ecocardiografie sau RMN; dacă se găseşte dilatarea rădăcinii aortice se reverifică anual şi se introduc beta blocante pentru controlul HTA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cassidy S, Allanson J – *Management of Genetic Syndromes*, 3rd Ed, Wiley Blackwell, 2010;
2. Firth H, Hurst J – *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*, Oxford University Press, 2005;
3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests;
4. Stevenson R, Hall R – *Human Malformaţions and Related Anomalies*, 2nd Ed, Oxford University Press, 2006.

IX.9. HIDRONRFROZA CONGENITALĂ

N. NISTOR

În prezent mulţi specialişti consideră că termenul de hidronefroză congenitală care este încă mult utilizat şi care semnifică distensia pielocaliceală în raport cu un obstacol organic sau funcţional al joncţiunii pieloureterale este prea vag şi pretează la confuzii.Ei consideră că ar fi de preferat denumirea de sindrom al joncţiunii pieloureterale.

Etiologie

Factorii de risc în dezvoltarea hidronefrozei congenitale sunt ipotetici :

- tulburări în perioada de dezvoltare antenatală la mamă : procese inflamatorii a organelor genitale externe, endometrioza, infecţii acute în trimestrul I de sarcină, administrarea unor medicamente, naşterea prematură;
- acţiunea unor factori nocivi la mamă:
  - fizici: vibraţii, radiaţii
  - chimici : lacuri, vopsele
  - biologici : bacterii, virusuri
- evoluţia patologică a sarcinii şi naşterii : iminenţă de avort, hipo sau hipertensiune arterială,anemie, naştere prematură.

Obstrucţia joncţiunii pieloureterale poate fi provocată de:

- tulburări funcţionale
- stenoza joncţiunii pielo-ureterale
- vase aberante
- inserţia înaltă a ureterului
- bride
- tumori retroperitoneale

Tablou clinic

Manifestările clinice pot lipsi până la prima infecţie urinară. Simptomele cele mai evocatoare şi mai frecvente sunt :

- semne de infecţie urinară
- dureri abdominale recurente
- masă abdominală palpabilă
- hematurie
- HTA

La hidronefroză pot fi asociate şi alte anomalii congenitale: refluxul vezicoureteral, displazia renală multichistică controlatearală, sindrom plurimalformaţiv cu atrezie de esofag, anomalii cardiace, vertebrale sau anorectale.

Utilizarea frecventă a ecografiei, permite în multe cazuri evidenţiereea unei hidronefroze în afara oricărei simptomatologii clinice evocatoare. În ţările unde ecografia fetală este evoluată, sindromul joncţiunii pieloureterale este cel mai comun diagnostic antenatal.Incidenţa se estimează ca fiind 1 la 800 de sarcini.Dilataţia renală antenatală nu semnifică în mod absolut prezenţa sindromului de joncţiune, însă cel puţin 50% dintre aceşti copii au un grad de obstacol confirmat după naştere. Peste 65% din cazuri se întâlnesc la băieţi şi cel mai frecvent este afectat rinichiul stîng.

Explorări paraclinice

Ecografia rămâne o metodă utilă pentru depistarea unei hidronefroze şi în perioada postnatală.

Studiul Doppler permite măsurarea rezistenţei fluxului arterial la nivelul hilului renal. Acolo unde există ecografe performante este posibilă utilizarea unui scor pentru diferenţierea hidronefrozelor obstructive de cele neobstructive.

Renograma izotopică cu MAG 3 este o alternativă pentru a preciza dacă dilataţia are caracter obstructiv, arătând gradul scăzut de evacuare a trasorului. În funcţie de datele scintigrafice, clasificarea hidronefrozelor este următoarea:

- minoră: dilataţie pielică izolată cu funcţie renală normală;
- moderată : dilataţie pielică şi caliceală asociată cu subţierea corticalei, cu funcţie renală separată pentru cei doi rinichi, cuprinsă între 35-40%;
- severă : dilataţie severă pielocaliceală şi subţierea importantă a corticalei, cu funţie renală sub 35%.

Urografia poate fi utilă dar nu dă indicii precise asupra hiperpresiunii de la nivelul bazinetului.

Alte investigaţii utile dar posibile numai în anumite centre sunt : studiul perfuziei cavităţilor renale, ureteropielografia retrogradă şi studiul markerilor proteici urinari.

Conduită

În prezent există controverse privind tratamentul postnatal. Cazurile cu hidronefroză depistate antenatal şi confirmate postnatal impun o atitudine expectativă, sub repetate controale clinice şi imagistice, pentru că în multe situaţii, hidronefroza rămâne stabilă sau chiar se remite spontan. Intervenţia chirurgicală este necesară cam în 1/3 din cazuri. Indicaţiile pentru tratament chirurgical ar fi: hidronefroza simptomatică, durerile colicative, infecţiile urinare recurente şi alterarea progresivă a funcţiilor renale. Intervenţia clasică este pieloplastia dar în prezent se poate utiliza şi pielotomia endoscopică iar la copii mai mari tehnici chirurgicale minim invazive. Nefrectomia este indicată excepţional de rar.

BIBLIOGRAFIE

1. Aprodu G. Chirurgie pediatrică. Ed.”Gr.T.Popa” Iaşi 2010.
2. Ciofu EP.Urologie pediatrică. În :Ciofu EP, Ciofu Carmen (ed).Pediatria -Tratat. Ediţia I. Ed. Medicală, Bucureşti 2001.
3. Coman I, Miu N, Stanca DV, Bizo A. Infecţiile de tract urinar la copil. Abordare nefro-urologică. Ed. Medicală universitară „ Iuliu Haţieganu” Cluj-Napoca, 2003.
4. Chertin B, Rolie V,Puri P. Does delaying pyeloplasty affect renal function în children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction BJU Int 2002; 90 (1): 72-75.
5. Ulman J, Jayanthy UR,Koff SA. The long-term follow-up of newborn with severe unilateral hydronephrosis initialy treated nonoperatively. J Urol 2000; 164: 1101-1105.
6. Hubert KC, Palmer JS. Current diagnosis and management of fetal genitourinary abnormalities. Urol Chir N Am 2007; 34 : 89-101.

X.1. ANEMIA MEGALOBLASTICA

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Sinonime: Anemie pernicioasă, boala Addison-Biermer .

DEFINIŢIE. Anemie determinata de carenţa vitaminei B12 sau şi acid folic.

FRECVENŢA. Anemia pernicioasă (AP) este cea mai frecventă anemie megaloblastică , mai răspândită în ţările nordice (Pen. Scandinavică, Anglia, U.S.A., Canada), între 50-60 ani , predominant la femei (raport 3/2). Este foarte rara la copil.

ETIOLOGIE

- Boli digestive – boala celiaca,enterocolita infectioasa cronica, fistule entero-enterice
- Malabsorbtie-innascute: malabsorbtia folatilor,
- Medicatie-anticonvulsivanta: fenitoina, primidona şi fenobarbital.
- Deficienta de acid folic

Malabsorbtia congenitala a folatului determina o anemie megaloblastica, insotita de ataxie şi retard mental. S-a semnalat ca anemia megaloblastica insoteste deficitul congenital al altor doua enzime ce metabolizeaza folatul: dihidrofolat reductaza şi N5-metiltetrahidrofolat: homocistein-metiltransferaza. Aceste anomalii sunt mai puţin documentate decat este malabsorbtia congenitala de folat.

Anemia megaloblastica tiamin-responsiva, insotita de surditate neurosenzoriala şi diabet zaharat a fost, de asemenea, raportata la mai multi copii.

Lipsa factorului intrinsec consecutivă de exemplu unei atrofii gastrice, împiedică absorbţia factorului extrinsec (vitamina B12) şi unirea acestora pentru a forma factorul Castle care se depozitează în ficat .

Carenţa de vitamina B12 determină tulburarea maturării tuturor celulelor din organism, predominant a celor mai active (sanguine, gastrice şi nervoase), fapt care explică prezenţa celor 3 sindroame principale ale bolii .

Aciduria orotica, un deficit al decarboxilazei şi fosforilazei acidului orotic, care duce la un defect al metabolismului pirimidinelor, se caracterizeaza prin întârzierea cresterii şi dezvoltarii, ca şi prin excretia unor mari cantitati de acid orotic

Sindromul Lesch-Nyhan este afectiune ce rezulta dintr-un deficit al hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferazei, ale carei manifestari clinice includ guta, retardarea mentala şi automutilarea.

Modificarile megaloblastice, precum multinuclearitatea precursorilor eritrocitari, se intilnesc în maduva unor pacienţi cu anemii congenitale diseritropoietice, un grup de afecţiuni ereditare caracterizate printr-o anemie usoara sau moderata, ce apare la orice vârsta şi are o evoluție benigna.

Deficitul de transcobalamina II, ca şi anomaliile congenitale ale absorbtiei cobalaminei produc un deficit pronuntat de cobalamina în prima copilarie, cu toate manifestarile de insotire.

CLINICA

În cazul anemiei acute predomină ameţelile, tulburările de vedere, dispneea, paloarea intensă, tahicardia, hipotensiunea arterială şi uneori lipotimia sau colapsul.

În anemia cronică, pe primul plan se situează paloarea pielii şi a mucoaselor, vizibilă mai ales la palme, buze, unghii şi mucoasa bucală,”JAUNE PAILLE”, tulburările nervoase, astenie, tulburări de memorie, ameţeli, cefalee, tendinţa la lipotimie, semne cardiovasculare (palpitaţii, dureri precordiale, dispnee), tulburări digestive (anorexie, flatulenţă sau constipaţie), amenoreea şi tulburările menstruale la fetiţe.

INVESTIGAŢII

Hematologice: HLG, frotiul sangvin, reticulocite
Examenul măduvei osoase
Biochimie: bilirubină indirectă, urobilinogen, LDH
Imunologie: vitamina B12 serică, acidul metilmalonic seric, anticorpi anti factor intrinsec
Specifice: testul Schilling cu factor intrinsec, endoscopia gastrică cu biopsie gastrică

Anemia macrocitară non-megaloblastică

Se intalneste adesea în hipotiroidism (boală caracterizată prin insuficienţa hormonilor tiroidieni la nivelul receptorilor celulari). Cauza cea mai frecventă a bolii este autoimuna, insa a fost descris şi hipotiroidismul congenital.

Mecanisme de aparitie a macrocitozei:
1. deficit vit. B12 → anemia pernicioasă asociată ca boală autoimună
2. deficitul de folat prin dietă inadecvată → anemie megaloblastică
3. deficienţa de hormoni tiroidieni → anemia necomplicată din hipotiroidism
- investigaţii specifice de laborator: - TSH crescut; freeT4 scăzut

Anemii refractare

Anemii refractare: boli clonale ale celulei stem hematopoetice (CSH), caracterizate prin:
- citopenii periferice, obişnuit pancitopenii
- măduvă osoasă, cel mai frecvent hipoplazică, cu anomalii morfologice pe una sau toate seriile celulare (dispoeză)

Mecanism: tulburarea în creşterea şi maturarea CSH
Investigaţii de laborator: - HLG, frotiu sangvin şi medulogramă
TRATAMENT

Ciancobalamina 100 μg /zi la debut, apoi 300-1000 gama/zi im sau po, 2000 μg în 14 zile. În anemia B12-deficitara administrarea cianocobalaminei o data în saptamîna în doza de 500 μg pe tot parcursul vietii în deficienta congenitala

Reticulocitoza începe la 4-5 zile
Morfologia medulara se restaureaza în cateva ore
Doza de folat 1 mg/zi pana la 5 mg/zi

Regimul alimentar este în masura sa corecteze carenta de vitamina B12: ficat, carne de vita şi de porc, rinichi.

Alimentele bogate în acid folic sint: ficatul, rinichii, legumele verzi (spanac, broccoli), drojdie, pepene galben, dovleac, avocado, fasole verde, mazare.

La fel ca şi în cazul fierului, cantitatea de acid folic absorbita depinde de sursa lui (doar 25 - 50 la suta din acidul folic consumat este absorbit).

BIBLIOGRAFIE

1. Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Mandel H. Cardiac manifestations în thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Pediatr Cardiol*. Sep-Oct 2003;24(5):476-81.
2. Olsen BS, Hahnemann JM, Schwartz M, Ostergaard E. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia: a cause of syndromic diabetes în childhood. *Pediatr Diabetes*. Aug 2007;8(4):239-41.
3. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy în an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. Apr 2004;163(4-5):196-201.
4. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*. Jun 2008;29(2 Suppl):S101-11; discussion S112-5.
5. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitas M, Kuku I, Kaya E, Bayraktar N, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity în patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract*. 2008;17(2):131-5.

6. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment în infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev*. May 2008;66(5):250-5.
7. Al Essa M, Sakati NA, Dabbagh O. Inborn error of vitamin B12 metabolism: a treatable cause of childhood dementia/paralysis. *J Child Neurol*. May 1998;13(5):239-43.
8. Altay C, Cetin M. Oral treatment în selective vitamin B12 malabsorption. *J Pediatr Hematol Oncol*. May-Jun 1997;19(3):245-6.
9. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Chelchowska M, Gajewska J, Laskowska-Klita T. Serum homocysteine, folate, vitamin B12 and total antioxidant status în vegetarian children. *Adv Med Sci*. 2006;51:265-8.
10. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;62-81.
11. Chanarin I, Malkowska V, O'Hea AM, Rinsler MG, Price AB. Megaloblastic anaemia în a vegetarian Hindu community. *Lancet*. Nov 23 1985;2(8465):1168-72.
12. Dugue B, Ismail E, Sequeira F. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for its cobalamin complex în Grasbeck-Imerslund patients: the disease may have subsets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Aug 1999;29(2):227-30.
13. Gangarossa S, Romano V, Schiliro G. Efficacy of oral administration of high-dose cobamamide în a patient with Imerslund-Grasbeck syndrome [letter]. *Pediatr Hematol Oncol*. Jul-Aug 1996;13(4):387-9.
14. Healton EB, Savage DG, Brust JC. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. Jul 1991;70(4):229-45.
15. Hercberg S, Galan P. Nutritional anaemias. *Baillieres Clin Haematol*. Jan 1992;5(1):143-68.
16. Kalayci O, Cetin M, Kirel B. Neurologic findings of vitamin B12 deficiency: presentation of 7 cases. *Turk J Pediatr*. Jan-Mar 1996;38(1):67-72.
17. Katz S, Berernheim J, Kaufman Z. Pernicious anemia and adenocarcinoma of the stomach în an adolescent: clinical presentation and histopathology. *J Pediatr Surg*. Sep 1997;32(9):1384-5.
18. Kones R. Folic acid, 1991: an update, with new recommended daily allowances. *South Med J*. Dec 1990;83(12):1454-8.
19. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency în the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. Jun 30 1988;318(26):1720-8.
20. Salameh MM, Banda RW, Mohdi AA. Reversal of severe neurological abnormalities after vitamin B12 replacement în the Imerslund-Grasbeck syndrome. *J Neurol*. Sep 1991;238(6):349-50.
21. Saraya AK, Gupta MK. Megaloblastic anemia--etiology and management. *Indian J Pediatr*. May-Jun 1987;54(3):343-53.
22. Sarode R, Garewal G, Marwaha N. Pancytopenia în nutritional megaloblastic anaemia. A study from north-west India. *Trop Geogr Med*. Oct 1989;41(4):331-6.
23. Saxena S, Weiner JM, Carmel R. Red blood cell distribution width în untreated pernicious anemia. *Am J Clin Pathol*. May 1988;89(5):660-3.
24. Simsek OP, Gonc N, Gumruk F. A child with vitamin B12 deficiency presenting with pancytopenia and hyperpigmentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(12):834-6.
25. Sood AK, Handa R, Singh U. Clinical, hematological and electrophysiologic study of megaloblastic anemias. *Indian J Med Sci*. Aug 1994;48(8):175-80.
26. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299-326.
27. Suzuki N, Mitamura R, Ohmi H. Hashimoto thyroiditis, distal renal tubular acidosis, pernicious anaemia and encephalopathy: a rare combination of auto-immune disorders în a 12-year-old girl. *Eur J Pediatr*. Feb 1994;153(2):78-9.
28. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate în children. *Br J Haematol*. Jul 2006;134(2):125-36.
29. Wollman MR, Penchansky L, Shekhter-Levin S. Transient 7q- în association with megaloblastic anemia due to dietary folate and vitamin B12 deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. May 1996;18(2):162-5.
30. Wulffraat NM, De Schryver J, Bruin M. Failure to thrive is an early symptom of the imerslund Grasbeck syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. May 1994;16(2):177-80.

X.2. ANEMIILE HEMOLITICE ÎN PEDIATRIE

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Introducere. Generalităţi. Definiţie

• Sunt anemii cauzate de reducerea duratei de viaţă a hematiilor sub valoarea fiziologică de 120 de zile, datorate creşterii distrucţiei eritrocitare sau pierderii lor excesive şi sunt însoţite de reacţie reticulocitară (anemii regenerative)

• Clinic şi biologic se caracterizează prin asocierea unui sindrom anemic cu un sindrom icteric cu hiperbilirubinemie indirectă

• Evolutiv există riscul de complicaţii metabolice (hemosideroză) cu răsunet organic multiplu

Clasificarea etiopatogenică

• ***anomalii intrinseci*** – de membrană, de enzime eritrocitare, hemoglobinopatii

• ***anomalii extrinseci*** – imunologice şi neimunologice

Din punct de vedere al relaţiei cu factorii genetici anemiile hemolitice sunt congenitale şi dobândite

Anemii hemolitice congenitale

Defecte ale membranei hematiei

Sferocitoza ereditară

Eliptocitoza ereditară

Acantocitoza

Stomatocitoza

Piropoikilocitoză

Anomalii ale enzimelor eritrocitare

Deficienţa de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza

Deficienţa de hexokinaza

Deficienţa de piruvatkinaza,

Deficienţa de triozofosfatizomeraza

Deficienţa de glutationreductaza, glutation sintetaza

Deficienţa de fosfofructokinază

Deficienţa de adenozintrifosfataza

Anomalii ale structurii sau sintezei de hemoglobină sau alte mecanisme

Deficienţe ale hemului: porfiria congenitală eritropoetică

Deficienţe ale globinei:hemoglobinopatii prin modificări structurale:drepanocitoza

Talasemiile

Deficite combinate

Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN)

Anemii congenitale dizeritropoetice

Anemii hemolitice dobândite

<u>*Anemia hemolitica imunologică*</u>

1. Autoimună

Anemii hemolitice autoimună : cu IgG, complement sau ambele

Idiopatică

Anemie cu anticorpi la rece

Anemie cu anticorpi la cald

Anemie cu anticorpi bifazici (Donath Landsteiner)

Secundară

-Infecţii: mononucleoza, citomegalia, herpes, varicela, paramixovirusuri, coxackie, Mycoplasma pneumoniae, S. Typhi

-Medicamente. Aspirina, fenacetina, cefalotina, penicilina, tetraciclina, rifampicina, sulfonamidele, insulina

-Boli imune: lupus, ACJ, dermatomiozită, colita ulceroasă, sdr Evans

-Boli maligne: leucemii, limfoame, tumori ovar

2. Izoimună

- Boala hemolitică a nou-născutului
- Transfuzia de sânge incompatibil

Anemii hemolitice neimunologică

Idiopatică

Secundară

-mecanică (anemie hemolitica microangiopatică, anemia din boli cardiace, purpura trombotică trombocitopenică, hemoglobinuria de marş, sindromul hemolitic şi uremic),

-toxică (chimică, veninuri,medicamente: penicilină, chinidină, fenilhidrazidă, sulfone, vitamina K, fenacetină)

-biologică (bacteriană-clostridium, E. Coli, piocianic, streptococ; virală-Epstein Bar, herpes, virus encefalitic; parazitara -paludism, bartoneloza)

-sechestare splenica (hipersplenism).

-boli hematologice: leucemii, limfoame, anemii aplastice

Clinica anemiilor hemolitice

A. Paloare sclero-tegumentară
B. Icter sclero-tegumentar
C. Febră
D. Astenie, fatigabilitate, scăderea performanţelor intelectuale
E. Tahicardie, suflu sistolic la ascultaţia cordului
F. Dispnee de efort
G. Dureri lombare, abdominale în puseul hemolitic
H. Urini închise la culoare
I. Splenomegalie
J. Modificări somatice, tulburări de creştere la cazurile severe şi cronice, afectări ale imunităţii, afectare secundară a unor organe şi sisteme:hepatic, cardiovascular, endocrine, ulcere ale membrelor, calculi biliari

Diagnostic de laborator

A. Hemoleucotrombogramă
1. Adesea anemia este normocitară, dar se pot întâlni aspecte variate (ex: microsferocitoză, hipocromie)
2. Frotiu : sferocite în anemia Minkovski-Chauffard, eliptocite, acantocite, schizocite în anemia microangiopatică, anemie hipocromă microcitară în talasemii, hematii în seceră în siclemie
B. Testul Coombs
1. Direct
2. Indirect
C. Reticulocite crescute
D. Index reticulocitar >3%
E. Studii legate de fragilitatea osmotică şi autohemoliză, hemoliza în mediu acid a hematiei
F. Grup, Rh pentru aprecierea compatibilităţii mama-făt şi pentru terapia transfuzională.
G. Haptoglobina serică scăzută

H. Bilirubina neconjugată (indirectă) crescută
I. Lactatdehidrogenaza (LDH) crescută
J. Sideremia crescută
K. Hemoglobinuria importantă
L. Dozarea G6PD în anemia prin deficienţă de glucozo 6 fosfat dehidrogenază
M. Feritina crescută
N. Studii de captare splenică a hematiilor marcate radioactiv
O. Electroforeza hemoglobinelor
P. Prelevări de probe bacteriologice pentru Clostridium, malarie,

ANEMII PRIN DEFICIENŢĂ DE MEMBRANĂ ERITROCITARĂ

Sferocitoza ereditară

Definiţie. Frecvenţă

Denumită şi boala Minkowski-Chauffard boala este o anomalie hemolitică ereditară, de severitate variabilă, caracterizată prin eritrocite sferoidale, fragile osmotic, care sunt sechestrate în pulpa roşie a splinei. persistă.

Frecvenţa este de 1 la 5000 copii. Transmiterea este autosomal dominantă: bolnavii sunt heterozigoţi, homozigoţia este letală. Există şi forme sporadice în 25% din sferocitoza ereditară. Se găsesc şi anomalii ale cromozomului 8.

Patogenia

Sferocitoza ereditară este un defect primar de instabilitate a membranei hematiei datorat disfuncţiei şi deficienţelor unor proteine ale scheletului hematiei-spectrina şi ankirina. 75% din sferocitozele ereditare au un deficit moderat de spectrină (75-90 %).

*ankirina este deficitară (50-75%), mutaţia fiind transmisă în două forme, dominant şi recesiv, evoluţia este medie spre severă

*mutaţiile în banda 3 apar în forma dominantă a bolii în 15-20%

*mutaţiile α spectrinei sunt recesive şi se întâlnesc în 5%,boala fiind severă

*mutaţiile β spectrinei sunt dominante şi se întâlnesc în 15%-20%, cursul bolii e blând sau mediu.

*proteina 4-2 deficitară este rară, descrisă la japonezi

Ca urmare a acestor deficite se constată:

- sechestrarea hematiilor în splină (produsă diformabilităţii reduse a hematiilor) şi hemoliza lor prematură la nivelul pulpei roşii a splinei unde microsferocitele sunt distruse mecanic la nivelul capilarelor înguste splenice.
- depleţie a lipidelor membranare
- tendinţa la sferocitoză
- influx şi reflux al Na sporită, deschidratare celulară
- utilizarea rapidă a adenozintrifosfatului, a creşterii glicolizei distrucţie a hematiilor

Tablou clinic

• Sferocitoza ereditară poate fi prezentă şi la *nou-născuţi* (35% din sferocitoza ereditară). La nou-născut: se poate manifesta prin icter sever**,** favorizat şi de imaturitatea enzimatică hepatică; dg. este dificil, datorită HbF, care conferă hematiei o rezistenţă osmotică scăzută (dg. va fi temporizat; orientativ, splenomegalie/splenectomie la unul din părinţi, sau microsferocitoză sau rezistenţă osmotică scăzută a hematiilor în mediul hipoton).

• Principalele manifestări clinice ale SE sunt:

- paloare;
- icter sclero-tegumentar, urini şi scaune hipercrome**;**
- splenomegalie ± hepatomegalie**.**

- poate apare disociaţie anemie-icter: ex. anemie acută brutală fără icter**,** (icterul apare mai tardiv, după câteva zile necesare difuziunii bilirubinei în ţesuturi) sau icter fără anemie (hemoliza cronică).

• *Hemoliza acută***:** dureri abdominale, lombare, febră, colaps, oligoanurie, splenomegalie moderată sau absentă;

• *Hemoliza cronică***:** tulburări de creştere (nanism anemic), modificări de neurocraniu, facies, oase lungi, retard pubertar, litiaza biliară

Forme clinice

1. Tara de sferocitoza ereditară în care numai autohemoliza este modificată (60% fără glucoza şi 10% cu adaos de glucoza), splenectomia nu este necesară

2. ***F. uşoară*** **(20%) –** eritropoieza compensează hemoliza şi pacienţii prezintă **anemie uşoară,** sau sunt **asimptomatici,** cu excepţia complicaţiilor: **aplazia medulară tranzitorie** (infecţii cu parvovirus B19), **eritropoieza ineficientă** (deficit de acid folic, sarcină), **splenomegalie** (hiperhemoliză orin infecţii virale etc). anemie minoră, reticulocitoză 3-6%, spectrina reprezintă 80% din valoarea normală, fragilitatea osmotică sporită, autohemoliză (50% fără glucoză şi 10 % cu glucoză), asimptomatică, nu este necesară splenectomia

3. ***F. tipică*** **(70%) –** hiperproducţia eritrocitară compensează doar parţial hemoliza, cu **anemie medie** ce persistă toată viaţa, bine tolerată; **icter** variabil ca intensitate cu urini şi scaune hipercrome (hemoliză ± icter obstructiv prin litiaza biliară); **splenomegalie** de consistenţă normală, progresiv accentuată cu vârsta, de mărime variabilă ± hepatomegalie, adenomegalie; **astenie, fatigabilitate; hiperpigmentaţie cutanată;** dezvoltarea excesivă a măduvei osoase hematoformatoare, cu lărgirea canalului medular şi **deformări osoase, facies particular:** frunte boltită, olimpiană, fizionomie mongoloidă, malare proeminente, oase nazale slab dezvoltate, prognatism, craniu în turn;**tulburări de dezvoltare somatică şi maturare sexuală; litiaza biliară** şi **ulcerele de gambă,** chiar sub 4-5 ani (mai rare ca în talasemii). În forma moderată: anemia este moderată, Hb 8-10g %, reticulocite 6 %, hiperbilirubinemia indirecta peste 3 mg %, fragilitate osmotică sporită, autohemoliză (80 % fără glucoza şi 10 % cu glucoza), splenectomia este necesară spre pubertate.

4. ***F. severă (10%)*** **–** anemie severă prin aplazie hemoliză la care se poate adăuga aplazia medulară; tulburări de creştere şi dezvoltare, cu anomalii ale scheletului; hemosideroză prin transfuzii repetate şi hemoliză cronică, anemie Hb 6-8 g%, reticulocitoză peste 10%, defect de spectrină sub 50% din normal, autohemoliză sub 50% fără glucoza şi peste 10% cu glucoza, calculoză biliară, splenomegalie, splenectomia se practică după vârsta de 3-5 ani.

Criza de deglobulizare:

Exacerbarea hemolizei (infecţii virale) : alterarea stării generale, accentuarea palorii, icterului şi hepatosplenomegaliei, cefalee, dureri abdominale intense, febră, lombalgii, oligurie,

Eritroblastopenia acută tranzitorie Owren (infecţii, efort fizic, traume psihice, deficit de acid folic): stare de rău general, febră, frison, dureri abdominale, comă; paloarea se accentuează, fără exacerbarea icterului şi splenomegalie, urini clare.

Laborator

- anemie moderată cu criză eritroblastopenică Hb 2-3g%
- volumul eritrocitar scăzut: concentraţia Hb sporită
- reticulocitoză 3 -15%
- microsferocite
- reacţia Coombs negativă
- fragilitatea osmotică a hematiilor creşte(hemoliza începe la 5,2 g % NaCl şi sfârşeşte la 4,9 % NaCl)
- autohemoliză sporită (normal 4% la 48 ore) ce se corectează prin adaos de glucoza)
- viaţa hematiilor 7-15 zile
- sechestrarea splenică a hematiilor la explorarea cu izotopi

- medular: hiperplazie normoblastică, Fe ++ crescut
- hiperbilirubinemie indirectă

Diagnostic pozitiv

Argumentat pe date anamnestice , clinice, paraclinice.

Diagnostic diferenţial

Anemii hemolitice de altă etiologie (congenitale, dobândite)

1.Eliptocitoza

- Eliptocitoză ereditară (ovalocitoză) se caractizează prin prezenţa ovalocitelor în un număr mare în sângele periferic.
- Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici. Transmiterea este autosomal dominantă, circa 12% dinte heterozigoţi au o anemie hemolitică moderată, însoţită de splenomegalie şi de reticulocitoză. Homozigoţii prezintă anemie severă.
- Defectul de membrană asociază defecte ale spectrinei şi defecte ale lanţurilor alfa şi beta ale ankirinei, ale proteinei 4-1, ale glicoforinei C şi D şi ale proteinei 3.
- Laboratorul evidenţiază în sângele periferic 25-90% hematii alungite (eliptocite).
- Fragilitatea este normală sau crescută.
- Tratament: transfuzii, splenectomia şi profilactic administrare de acid folic

2.Pyropoikilocitoza

- Pyropoikilocitoza ereditară este o anemie congenitală asociată cu o fragmentare a hematiilor in vitro la 45°C.
- Anemie cu valori ale Hb de 7-9g %, icter, splenomegalie
- Homozigoţii dar şi heterozigoţii dubli au deficienţe ale spectrinei
- Raportul colesterol/proteine membranare sporit
- Deformabilitatea a hematiilor redus
- Fragilitate vasculară şi autohemoliza sporite
- Volum eritrocitar mic
- PE trebuie difereţiată de anemia hemolitică microangiopatică sau prin deficitul de piruvatkinază.
- Prin splenectomie se reduce mult hemoliza.

3.Stomatocitoza

- Transmisă autosomal dominant caracterizează prin aspectul hematiilor sub forma de cupă. Hematiile conţin o concentraţie ridicată de Na + şi redusă de K+, probabil printr-o anomalie a proteinelor membranare. Hematiile sunt rigide şi prin slabă deformabilitate determină o distrugere mai rapidă.
- Tabloul cinic este normal, dar sunt prezente: icterul apare de la naştere, paloarea este în raport cu anemia, splenomegalia este prezentă.
- Hematologic: anemie, hematii sub formă de stomatocite 15-50%, reticulocitoză, fragilitate osmotică şi autohemoliza crescute. Aspectul hematiilor de stomatocite poate fi întâlnit şi în intoxicaţia cu Pb, infecţii virale, deficite enzimatice ale hematiilor, boli neoplazice şi hepatice.
- Splenectomia reduce hemoliza (dacă este severă).

4.Acantocitoza

- Acantocitoza ereditară este o anemie hemolitică transmisă autosomal recesiv cu aspect de hematii particulare („spini”pe suprafaţa hematiei).
- Clinic: bolnavul are malabsorbţie pentru lipide, absenţa alfa lipoprteinelor în plasmă, semne neurologice (ataxie, nistagmus, retinită pigmentară), anemie cu acantocite în 70%, reticulicitoză.
- Acantocitoza ereditară trebuie dilerenţiată de picnocitoză.
- Aspect de hematii - acantocite se întâlnesc şi în: insuficienţă renală, ciroză, mixedem, neoplazii.

5.Xerocitoza

• Xerocitoza ereditară este transmisă autosomal dominant, aspectul hematiilor este particular cu hemoglobina dispusă la periferie sau central.

• Deficitul constă în deshidratarea prin permeabilitatea sporită a Na şi a unui plus de fosfatidilcolină în membrana hematiei.

• Clinic anemia este moderată, cu reticulocitoză, volum eritrocitar mare, fragilitate osmotică redusă (la 45 grade este sporită după 60 minute).

6.Defecte membranare dobândite, asociate cu hemoliza

• Picnocitoza infantilă este o anemie hemolitică tranzitorie întâlnită la prematuri în primele 3 săptămâni, care se remite spontan. Diagnosticul se afirmă pe: anemie hemolitică cu testul Coombs negativ şi pe prezenţa picnocitelor la peste 6% din hematii. în cazuri deosebite este nevoie de exsanguinotransfuzie.

• Anemia hemolitică prin defecit de Vit. E. Hematiile au aspect în halou, iar anemia este întâlnită la prematur după prima lună de viaţă, şi e datorată absorbţiei deficitare a Vit E. Agravarea se produce prin administrarea orală de săruri de Fe. Profilactic se administrează Vit E 25 mg zilnic oral .

• Alte stări de deficit al membranei eritrocitare pot fi prezente în: boli hepatice parenchimatoase, insuficienţă renală în dializă cronică, sindromul hemolitic şi uremic sau în CID. Hematiile au aspect de "halou lunar", precum şi de hematii fragmentate.

Tratament

* Acid folic 1 mg/zi

* Transfuzii în crizele hemolitice şi eritroblastopenice

* Splenectomie după vârsta de 5 ani, după vaccinare pentru Pneumococ şi Haemophilus influenzae şi adminstarea de penicilină postsplenectomie. Prin splenectomie dispare anemia, se corectează tulburările de creştere, dispar puseele de hemoliză, durata de viaţă a hematiilor, dar rămâne subnormală, sferocitoza se reduce puţin.

Complicaţii

- Crize hemolitice precipitate de infecţii
- Deficit în folaţi
- Litiază biliara
- Hematocromatoză – rară

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFICITE ENZIMATICE

Sunt anemii hemolitice nesferocitare caracterizate prin:

- prezenţa de la naştere a icterului neonatal
- anemia moderată, severă cu reticulocitoză
- splenomegalie
- fragilitate osmotică normală, autohemoliza anormală
- test Coombs negativ
- precipitarea crizelor de hemoliză de către substanţe (medicamente)

Anemia prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6-PD)

• Deficienţa de G6PD este cea mai frecventă deficienţă enzimatică din lume afectând 400 millioane de oameni mondial.

• Ea este cunoscută şi sub denumirea de favism, datorită reacţiei pacienţilor la fasolea de tip vicia fava.

• Deficienta este în alelele de pe crs X, boala fiind transmisă X-linkat recesiv. Boala apare la homozigoţi masculini şi femeile sunt purtătoare ale mutaţiile al locusului G6PD la Xq28.

• Enzima catalizează reacţiile de oxidoreducere realizând oxidarea glucozo-6-fosfatului la 6-fosfogluconat şi favorizând menţinerea nivelului de NADPH intracelular, care este cofactor în reacţii biosintetice şi menţine glutationul în forma sa redusă.

• Clinic unele cazuri prezintă icter neonatal, rar se dezvoltă icter nuclear cu anomalii neurologice.

Medicamentele interzise: acid nalidixic, antracicline, albastru de metilen,ciprofloxacina, cotrimoxazol,dapsona, enoxacina, furazolidon, glibenclamid, monoxid de azot, nitrofurantoin, nitroprusiat, fenazona, primachina, sulfacetamida, sulfaguanidina, sulfonamida, sulfasalazina, urat oxidaza, clorpropamida, naftalen, albastru de toluidină, fenilhidrazidă, etc

Medicamente potenţial nocive: aspirina, paracetamolul, acid ascorbic, prilocaina, cloramfenicol, colchicina, dimenhidrat, fenitoina, menadiona, PAS, tolbutamida, spiramicina, mestranol, levodopa, HIN,litiu, metamizol, dimercaprol, etc

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază se transmite autosomal recesiv, hemoliza este importantă la homozigoţi, se întâlneşte la populaţiile nord europene, sunt variante de deficit de pk anormale.

Are loc o glicoliză deficitară a hematiilor cu reducerea formării, adenozintransfosfatului, piruvatkinaza fiind penultima conversie din calea Embden-Mayerhof.

Clinic anemia este de severitate variabilă prezintă din perioada neonatală prin icter, splenomegalie în timp calculoze biliare şi hemosideroza(datorata transfuziilor repetate), infecţia cu parvovirus produce crize eritroblastice. Hematologic, hematii mari, ovalocite, policromatofile, acantocite.

Piruvatkinaza eritrocitară este redusă la 5-20% din valoarea normală. Autoliza se corectează la adaos de ATP. Tratament: suplimentarea de acid folie, la necesitate transfuzii, splenectomia nu opreşte hemoliza. Alte AH prin deficite enzimatice în calea Embden-Mayerhof semnalate foarte rar întâlnite sunt:

* deficitul în izomerază glucozo-fosfat
* deficitul în aldolază
* deficitul în izomerază trifosfat
* deficitul în enolază

Sindroamele talasemice

Definiţie, generalităţi

• Sunt caracterizate prin hemoliză exagerată şi hematopoeză ineficace şi reprezintă consecinţele insuficienţei sau absenţei producţiei unuia sau mai multor lanţuri componente ale Hb umane.

• După lanţul afectat se împart în: alfa, beta, gama, gama-beta talasemii. Dintre acestea cele mai frecvente şi grave sunt alfa şi beta talasemiile.

• În marea lor majoritate sunt boli genetice recisive, heterozigoti fiind în general sănătoşi.

• Expresia clinica a formelor homozigote este variabila, beneficiind în prezent de terapii adaptate.

• Corelaţii genotip-fenotip sunt în parte stabilite, contribuind la mai buna înţelegere a marii diversităţi clinice , dar şi pentru depistarea heterozigozităţii, sfatului genetic, diagnosticului prenatal şi a tratamentului.

Fiziopatologie, genetică şi biologie moleculară

• Talasemiile sunt boli ereditare ale sintezei Hb, fapt care duce la alterarea producerii unor lanţuri de globină (α,β,γ). În β talasemii lanţurile beta sunt fie în cantitate mai mică, fie absente. Consecinta va fi scăderea Hb A ($\alpha_2\beta_2$) în hematii, *hipocromia şi microcitoza*. Purtatorii de tară nu au aceste manifestări. În cea mai obişnuită formă de trăsătură talasemică, nivelul Hb A_2 (α_2/δ_2) e crescut la 2,5-3% din total. În alte tipuri de talasemii mutaţia se manifesta şi la alte lanţuri încât rezultă un nivel ridicat de Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) prin activarea lanţurilor γ iar Hb A_2 nu este crescută. În formele severe de beta talasemie (anemia Cooley) excesul de lanţuri alfa duce la distrucţia precursorilor medulari şi la *inhibiţia eritropoezei.*

- Genele care controlează producerea lanţurilor de globină sunt plasate pe cromozomul 11 pentru lanţurile beta şi pe cromozomul 16 pentru lanţurile alfa.
- Lanţurile alfa în exces precipită intracelular şi interacţionează cu membranele celulare distrugîndu-le. În citoplasmă sunt corpi intracelulari produşi de lanţurile în exces care interferă cu diviziunea celulelor şi *produc hemoliză alături de eritropoeza ineficace*. Nivelul crescut de Hb F duce la hipoxie, care cu anemia stimulează puternic eritropoetina. Rezulta o accelierare a eritropoezei ce măreşte maduva şi crează expansiuni osoase şi diformităţi.
- Splina se manifestă intens prin distrugerea hematiilor anormale şi este hipertrofiată şi hiperfuncţională *(hipersplenism)*.
- *Suprâncărcarea cu fier* este o altă consecinţă a acestei stări de hemoliză, asociată cu fierul provenit din transfuzii şi se poate manifesta la nivelul aparatului cardiovascular, ficat, glande endocrine.

Formele clinice

Alfatalasemiile

Bazele moleculare

Genele globinei alfa sunt în duplicat la om, situate în partea distală a braţului scurt al cromozomului 16, într-un ansamblu care include gena embrionara "*cps*", trei gene pseudo şi o genă cu funcţie necunoscută. Cele 2 gene alfa (alfa 1 şi alfa 2) au un nivel diferit de activitate transcripţională (alfa 2 produce de 3 ori mai multă globină decât alfal)Alfa talasemiile sunt urmarea unei deleţii a uneia sau mai multor gene alfa. Deleţia unei singure gene alfa produce fenotipul de alfa talasemie moderată (alfa + - alfa / alfa, alfa, alfa). Alteori sunt deficite deleţionale în deosebi în bazinul mediteranean.

Clasificarea clinică **şi** genotipică a alfatalasemiei

FENOTIP	CARACTERE CLINICE	
*Alfa silentioasă purtător	Hemato normal	α+αT
* Alfa talasemie minoră	microcitoză, hipocromie anemie moderată	α+
* Hemoglobinoza H	anemie hemolitică severă sau moderată, icter,hepatosplenomegalie	α0/αT αT/αT
*Sdr.Hb BART (γ4) Hidrops fetal	anemie fetală foarte severă, edeme, hepatosplenomegalie, decese în utero sau după naştere	α0/α0

Legenda:
α+ = alfa/ alfa alfa
α0 = - / alfa alfa
αT = defect nedeleţional

În perioada neonatală procentul de Hb BART (4 gamma) este de 1-2%. Adulţii cu 3 gene normale pot avea fenotip complet silenţios (indice eritrocitar normal HbA2 şi HbF normale) sau o formă moderată în care lanţurile de globină în reticulocitele din sângele periferic relevă un raport alfa /beta scăzut 0,8-0,9 .

- Forma minoră are anomalii a 2 gene alfa fie în cis pe acelaşi cromozom, fie în trans pe 2 cromozomi opuşi. Nou născutul are Hb BART de 5-6%. Adulţii au procente normale de Hb A2 şi F normale şi raportul alfa/beta scăzut 0,7-0,8.
- Hemoglobinoza H prezintă numai o genă alfa funcţională H. Esta vorba de o heterozigoţie alfa 0, alfa+. HbH este în cantitate redusă 5-25%. Hemoglobina H este instabilă şi precipită în interiorul hematiei antrenând tulburări membranare şi

distrucţie prematură. Raportul de sinteză alfa/beta scade la 0,6-0,4. Nou născutul are Hb BART 25%.

Clinica

- Expresia HbH este variabilă.
- Cel mai constant este semnalată a***nemia hemolitica microcitara hipocroma, hepatosplenomegalie, icter şi modificări scheletice de tip talasemic***. Hb H poate să prezinte hipersplenism, ***litiază biliară, ulcer de gambă, episoade hemolitice la infecţii şi medicamente oxidante*****,** care să necesite transfuzii de masă eritrocitară. Poate apare o încarcare cu fier la cel politransfuzat. Severitatea Hb H are la bază implicarea genei principale alfa 2. S-a descris recent o forma de HB H la pacienţii originali din Europa de nord, care prezintă ***un retard mintal*** sub forma a 2 sindroame :
- Sindromul ATR 16 legat de o deleţie întinsă la crz. 16
- Sindromul cu hipertelorism, nas retroversat, gura largă, anomalii genitale, retard mental sever.
- Sindromul hemoglobinei BART hidrops fetal cu absenţa totală a genei alfa şi Hb cu 4 lanţuri gamma 80% şi beta 10%. Fătul homozigot este incapabil de a transporta oxigenul. Supravieţuieşte până la finele sarcinii, datorită prezenţei unor mici cantităţi de Hb embrionară (Hb Portland I-II). Sindromul nu este compatibil cu viaţa şi este frecvent în S-E Asiei şi rar în bazinul mediteranean.

Tratament

Pacienţii cu HbH au o viaţă normală în general necesitând o suplimentare de Ac folic. Nu se vor administra medicamente oxidante,tratament energic în infecţii antibiotice şi la nevoie se administrează transfuzie cu masă eritrocitară.

Splenectomia poate produce tromboze venoase cu risc vital. În sdr.BART diagnosticul intrapartum duce la întreruperea sarcinii.

Betatalasemiile

Zona geografică cu frecvenţă ridicată este Bazinul mediteranean.Beta talasemiile sunt datorate inhibării sintezei lanţurilor beta ale globinei, care sunt înlocuite cu lanţuri gamma şi delta, cu o creştere a HbA2 şi HbF.

Bazele moleculare

Gena Hb beta este situată pe braţul scurt al cromozomului 11, într-o regiune care conţine şi genele globinei embrionare şi fetale. Controlul acestor gene este sub locusul de control al regiunii (LCR) care locus după locul de acţiune total sau parţial inactiveaza în aval genele globinei intacte. S-au descris peste 150 mutaţii responsabile de fenotipul β talasemiei.In marea majoritate e vorba de substituţii de nucleotide sau insertii/deletii oligonucleotidice inactivind expresia genei betaglobinei. În funcţie de nivelul de producţie reziduală a globinei beta se disting mutaţii beta +tal silenţioase , moderate şi severe, cu o varietate de fenotipuri . Formele silenţioase se descoperă numai la analizele moleculare; în stare homozigotă mutaţiile moderate conferă un fenotip clinic de beta talasemiile. Mutaţiile beta + tal severe în stare homozigota conferă un fenotip de β talasemie majoră. Cele mai multe mutaţii β zero tal sunt severe şi unele se însoţesc de lanţuri gamma ameliorând fenotipul clinic. Factorul genetic cel mai important este asocierea sintezei de HbF ca răspuns la stres hematopoietic.

- β0 = sinteza lanţurilor beta nedetectabila
- β+ = reducerea sintezei lanţurilor beta
- βδ = genele pentru lanţurile delta şi beta nefuncţionale
- Hb Lepore = fuziunea globinei datorita unei incrucişari inegale a genelor β- şi δ-

Beta talasemiile homozigotă sau heterozigotismul dublu (forma majoră – anemia Cooley)

Patogenie

- reducerea variabilă a lanţurilor beta (β0, β+)
- exces de lanţuri α cu precipitare intracelulară insolubilă de lanţuri alfa

- eritropoieza ineficace cu precursori distruşi şi exces de lanţuri alfa
- reducerea duratei de viaţă a hematiilor şi sechestrare splenică.

Clinica

La copilul mic **paloarea** se agravează **progresiv**, **icter, întârzierea creşterii**, **hepatosplenomegalie, febră, anorexie, diaree, vărsaturi, infecţii ale căilor aeriene superioare**.

La copilul incorect tratat apar semne **de deformări scheletice**. Prin expansiunea şi hipertrofia măduvei eritroide apare **faciesul talasemic tipic (malare proeminente, bose frontale, depresia arcadei nazale, incisivii centrali superiori expuşi, protuzie maxilară).** Are loc subţierea corticalei oaselor, **osteoporoza şi uneori fracturi** patologice, **retard pubertar, ulcere cutanate**

Tablou hematologic

- anemie hipocromă şi microcitară
- morfologia anormală a hematiilor: anizocitoza, poikilocitoza, celula ţintă, schizocite, punctaţii bazofile, eritroblastoza
- leucotrombopenie secundară hipersplenismului
- reticulocite reduse în raport cu gradul anemiei
- megaloblastoza medulară, fragilitate osmotică diminuată
- biochimic :hiperbilirubinemie indirectă mare, teste hepatice alterate, feritina crescută
- electroforeza Hb variază în funcţie de BT: la homozigoţii beta +T şi heterozigoţii beta 0 beta + au: HbF= 70-90% şi HbA =10-30% şi numai urme de HbA2.
- în reticulocitele periferice raporturile sintezei de globina alfa/non alfa sunt foarte dezechilibrate cu cât boala este mai severă.

***Complicaţiile şi sechele*:**

- anemia cronică
- hemocromatoza
- ciroze şi insuficienţă hepatică
- insuficienţa cardiacă, aritmii, pericardite
- hiperplazie medulară, osteoporoză marcată, rahitism, scolioză, deformări ale coloanei vertebrale, compresii nervoase, fracturi
- diabet, hipogonadism
- endocrinopatii: diabet zaharat, hipotiroidie, hiperpigmentare cutanată
- insuficienţă cardiacă
- hipersplenism

Cauze de deces

MSOF prin hemocromatoza sistemică, insuficienţă cardiacă, aritmii, septicemii

Terapie

- Aplicarea de transfuzii de masă eritrocitară deleucocitată, cu păstrarea Hb la 10-11g %, repetate la 3-4 săptamâni. Vaccinarea în prealabil cu vaccinul împotriva hepatitei B şi eventual VHC este necesară
- Suplimentarea cu acid folic 1 mg/zi
- Chelare cu Desferal (desferioxamina) 40-60 mg/kg perfuzie iv sau sc sau deferipirona 75 mg/kg zi deoarece încărcarea cu Fe duce la încărcare hepatica cronică, insuficienţă cardiacă cronică, aritmii, hiopgonadism, diabet, hipotiroidism, tulburări de creştere şi de pubertate, diminuarea imunităţii şi insuficienţă respiratorie mixtă obstructiv restrictivă. Eficacitatea terapiei se face dupa nivelul feritinei care trebuie sa fie sub 1000ng/ml. Efectele secundare sunt rash, prurit, reducerea acuitatii vizuale
- Splenectomia se face după vaccinarea antihemofilică şi antipneumococică. Postsplenectomie se face profilaxie cu penicilină.
- Tratamentul osteoporozei: calcitonina, bonefos, calciu, vitamina D
- Apariţia Hb F compensatorii se poate stimula cu 5 azacitidina, busulfan, hidroxiuree sau citozar.
- Tratamentul eventualelor infecţii cu germeni Gram pozitivi incapsulaţi

- Transplant de celule stem alogeneice. Sunt 3 factori prognostici pentru transplant: hepatomegalia, fibroza hepatică şi calitatea tratamentului chelator; dacă aceşti factori sunt favorabili, transplantul în beta talasemii împart copii în 3 grupe:

• grupa 1: 3 factori de prognostic favorabil rezultat 90%

• grupa 2: numai 1 sau 2 rezultat favorabil 82%

• grupa 3: fără nici un factor favorabil rezultat 53%

- Activarea sintezei de lanţuri gamma se poate face prin:

• citostatice (5-azacitidina, hidroxiuree)

• factori de creştere (eritropoetina)

• inductori de diferenţiere (acid butiric)

• rezultate promiţătoare pentru beta talasemii forma majoră şi beta talasemii forma intermediară

- Terapia genică: transferul de gene ale globinei în celulele surse hematopoetice în maturaţie sau mature (celule care sunt reduse în măduvă la 0,01 – 0,001%.

Elemente de diagnostic diferenţial în anemiile hipocrome

Tip de anemie	Feritina serică (μg/l)	Fe seric (μg/100ml)	CTF (μg/100ml)	CST (%)	Hemosiderină	
					macrofage	Sideroblaşti(%)
Normal	30 - 142	65 - 185	250 - 450	20 - 45	+/++	30 - 80
a. feripriva	↓	↓	↑	↓	0	<10
Talasemie	**↑**	**↑/N**	**↓/N**	**↑/N**	**N/↑**	**N/↑**
a. inflamatorii	N/↑	↓	↓	N/↑	↑	↓
a. sideroblastice	↑	↑	N/↓	N/↓	↑	Inelar ↑
Atransferinemie congenitală	↑	↓	↓	N/↑	↑	↓

Beta talasemia forma intermediară

- Beta talasemia intermediară are aspect clinic foarte varibil (de la absenţa manifestărilor clinice ca în formele heterozigote până la forme cu dependenţă transfuzională)

- Anemia este moderată, Hb 7-10 g % splenomegalie variabilă fără anomalii faciale.

- Electroforeza Hb : Hb F sporită 5-95 % şi HbA2 normală sau crescută.

- Principalii factori de atenuare sunt :asocierea cu o alfa talasemie şi determinante genetice care sporesc sinteza lanţurilor gama şi deci producţia de HbF.

- Cei mai mulţi pacienţi au rar nevoie de transfuzii înainte de splenectomie în sarcină sau în infecţie

- Complicaţiile cele mai frecvente sunt: hiposplenismul,ulcerele de gambă, eritropoeza extramedulară, osteoporoza şi rar fracturi .

- Tratament: acid folic 1 mg/zi , preparate în Fe , chlare cu desferal, transfuzii sub Hb 7g % splenectomie.

Beta talasemia minoră şi tara betatalasemică

Asiptomatice, hematologic volumul eritrocitar este scăzut, hemoglobina redusă la 10-11g%.

Electroforeza Hb :Hb A2 peste 4% şi HbF moderat crescută la 50 % din cazuri

BIBLIOGRAFIE

1. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev*. May 25 2006;
2. Lock SP, Smith RS, Hardisty RM. Stomatocytosis: a hereditary red cell anomally associated with haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. Jul 1961;7:303-14.

3. Bruce LJ, Robinson HC, Guizouarn H, et al. Monovalent cation leaks în human red cells caused by single amino-acid substitutions în the transport domain of the band 3 chloride-bicarbonate exchanger, AE1. *Nat Genet*. Nov 2005;37(11):1258-63.
4. Iolascon A, Stewart GW, Ajetunmobi JF, et al. Familial pseudohyperkalemia maps to the same locus as dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis). *Blood*. May 1 1999;93(9):3120-3.
5. Bruce LJ, Guizouarn H, Burton NM, et al. The monovalent cation leak în overhydrated stomatocytic red blood cells results from amino acid substitutions în the Rh-associated glycoprotein. *Blood*. Feb 5 2009;113(6):1350-7.
6. Fricke B, Parsons SF, Knopfle G, et al. Stomatin is mis-trafficked în the erythrocytes of overhydrated hereditary stomatocytosis, and is absent from normal primitive yolk sac-derived erythrocytes. *Br J Haematol*. Oct 2005;131(2):265-77.
7. Joly P, Lacan P, Garcia C, Couprie N, Francina A. Identification and molecular characterization of four new large deletions în the beta-globin gene cluster. *Blood Cells Mol Dis*. Mar 6 2009;
8. Nemeth E. Targeting the hepcidine-ferroportin axis în the diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol*. 2010;
9. Deborah Chirnomas S, Geukes-Foppen M, Barry K, et al. Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2*-MRI în children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol*. Oct 2008;83(10):781-3.
10. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver în patients with iron overload. *Blood*. Mar 4 2009;
11. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation în patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):840-4.
12. Gharagozloo M, Bagherpour B, Tahanian M, et al. Premature senescence of T lymphocytes from patients with beta-thalassemia major. *Immunol Lett*. Jan 29 2009;122(1):84-8.
13. Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Parvinnejad N, Mahdavi M, Karami H. Nitroblue tetrazolium test în patients with beta-thalassemia major. *Saudi Med J*. Nov 2008;29(11):1601-5.
14. Davison SM, Kelly DA. Management strategies for hepatitis C virus infection în children. *Paediatr Drugs*. 2008;10(6):357-65.
15. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Rev*. Dec 2008;22 Suppl 2:S35-41.
16. Agarwal MB. Deferasirox: oral, once daily iron chelator--an expert opinion. *Indian J Pediatr*. Feb 2010;77(2):185-91.

X.3. COAGULOPATIILE

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

In aceasta grupa de afecţiuni se incadreaza starile patologice de hipocoagulabilitate decompensata, realizate prin deficit de factori de coagulare, anticoagulanti circulanti în exces sau fibrinoliza excesiva.

Hemostaza primara

Este initiata cand plachetele adera la colagenul din endoteliul vascular, prin receptorul plachetar la colagen (glicoproteina ia/iia)

Adeziunea este mediata de factorul von willebrandt



Calea Factorului tisular (TF)

• *Calea Factorului tisular (TF) genereaza* TROMBINA care este cel mai important factor al cascadei cu rol de feed-back. F VII este în cantitate mare, dupa lezarea endoteliului vascular. Complexul TF-FVIIa activeaza FIX si FX. FVII insusi e activat de trombina, FXI, plasmina, FXII şi FX.

• Activarea FXa de TF-FVIIa inhibata imediat de calea inhibitorie a factorului tisular (TFPI). FXa şi cofactorul FVa formeaza prothombinaza care activeaza protrombina în trombina. Trombina activeaza alte componente ale cascadei coagularii inclusiv FV şi FVII (care activeaza FXI care activeaza FIX), apoi se activeaza şi elibereaza FVIII din legatura sa cu vWF. FVIIIa e cofactorul FXIa, impreuna formand un complex care activeaza FX

Calea activarii de contact

• formarea complexului primar de colagen prin kininogenul cu greutate moleculara mare (HMWK), prekalikreina şi FXII (Hageman), prekallikreina e transferata în Kallikreina, FXII devine FXIIa.

• FXIIa converteste FXI în FXIa. FXI e activat de FVIIa. Factor IX e activat de FXIa şi cu cofactorul FVIIIa formeaza complexul ce activeaza FX în FXa. Calea dr e contact are un rol minor şi deficientele severe de FXII, HMWK şi prekallikrein nu se insotesc de deficiente de coagulare

• Trombina transforma fibrinogenul în fibrina, creind cheagul hemostatic

• In plus activeaza Factorii VIII , V şi inhibitorul proteinei C (in prezenta trombomodulinei), şi activeaza Factorul XIII

Etiologia bolilor coagularii:

Boli ale trombocitelor şi peretelui vascular

– PTI
– Purpura trombotica trombocitopenica
– (HUS)
– Trombastenia Glanzmann
– Boala Bernard-Soulier
– Boli de stocaj
– Hemoglobinuria paroxistica nocturna
– “Sindromul trombocitelor gri”

Coagulopatii

– CID
– Deficiente ale factorilor:
• Hemofilia A(Factor VIII)
• Hemofilia B (Factor IX, "Christmas disease")
• Hemofilia C (Factor XI)
• Boala von Willebrand
• Inhibitori ai factorilor

Boli care predispun la tromboze:

-trombocitopenia indusa de heparina
-sindromul antifosfolipidic
- Lupus anticoagulant
-anticorpi anticardiolipinici
-deficit de factor V Leiden
-mutatii ale protrombinei
-deficit de proteina C
-deficit de proteina S
-deficit de antitrombina

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI)

Definiţie

PTI se defineşte ca o stare patologică de hiperdistrucţie trombocitară periferică, produsă prin scurtarea perioadei de viaţă trombocitară prin mecanism imunologic, ce depăşeşte capacitatea de trombocitopoieză compensatorie normală.

Istoric

PTI a fost descrisă pentru prima data de Hipocrat, dar boala a fost diferenţiată de grupa mai largă de purpure în 1735 când Werlhof a identificat-o ca afecţiune distinctă, dându-i numele de „maculosus hemorrhagicus.”

Existenţa trombocitopeniei în PTI a fost observată de Krauss în 1883 iar prima numărare propriu-zisă a trombocitelor pentru investigarea gradului de trombocitopenie în această boală a fost făcută de Hayem în 1890.

Tratamentul prin splenectomie a debutat în 1916 şi a fost efectuat de Kasnelson. Acesta a sugerat ca trombocitopenia în PTI este rezultatul distrugerii trombocitelor de către splină. Splenectomia a determinat creşterea numărului de trombocite de la un nivel preoperator de 20.000/mm^3 la un nivel postoperator de 500.000/mm^3. Astfel splenectomia a devenit elementul cel mai important în tratamentul PTI.

Etiopatogenie

Purpura trombocitopenică autoimună este datorată distrugerii trombocitelor în această situaţie se realizează prin mecanism imun tip II, adică prin acţiunea directă a anticorpilor antiplachetari specifici.

Purpura trombocitopenică izoimună: mecanism de tip III cu formare de complexe imune care se ataşează de plachete şi cu fixare de complement ce determină liza lor.

PTI prin sensibilizare la medicamente: medicamentul joacă rol de haptenă fixându-se pe structurile de membrană plachetară. Complexul medicament-plachetă este imunogen producând un anticorp anticomplex cu acţiune aglutinantă sau litică cu fixare de complement pe plachetă

Purpura trombocitoenică imună după infecţii virale: mecanismul este foarte posibil prin leziuni tip III şi se instalează după unele infecţii virale(rujeolă,varicelă,oreion,vaccinare antirujeolică şi antivariolică).

Purpura tombocitopenică idiopatică: trombocitopenia se produce probabil prin mecanism imun de tip II, în care autoanticorpii acţionează direct pe trombocit.

CLASIFICAREA PTI

A) Din punct de vedere evolutiv:

Acută: trombocitele cresc > 150.000/mm3 într-un interval <6 luni

Cronică: menţinerea numărului scăzut de trombocite şi după această perioadă.

Recurentă: normalizare tranzitorie a trombocitelor în termenul de 6 luni, dar cu recidivă ulterioară a trombocitopeniei.

B) Din punct de vedere etiopatogenic:

Autoimună: forma majoră de boală(80% din cazuri);

Alloimună: la antigenele trombocitare HPA-1a (PLA1, PIE2), medicamentoasă

C) Din punct de vedere al severităţii:

Uşoare: frecvent asimptomatice

Medii: TR=20.000/mm^3-60.000/mm^3

Grave: TR<20.000/mm^3

Simptomele clinice din PTI

În forma sa caracteristică, la copil, simptomele se instalează brusc prin erupţie purpurică care cuprinde membrele inferioare şi superioare, trunchiul, sub forma caracteristică de peteşii. Acestea sunt pete mici, în genere punctiforme, netede, fără relief, nedureroase, violacee şi nu dispar la presiune; foarte rar pot fi pruriginoase. Apar uneori pe conjunctive când iau caracter de sufuziuni şi destul de frecvent pe mucoasa bucală şi nazală, vălul palatin, gingii, mucoasa linguală. În unele zone de pe tegument, în special aproape de încheieturi, erupţia purpurică se dispune liniar. Mai rar petele hemoragice se umplu de o serozitate sanguină, erupţia având un caracter de bule seroase, semn de gravitate. Echimozele se localizează pe gambe, scapule, coaste, etc.

Hemoragiile mucoase şi viscerale apar frecvent. Epistaxisul şi metroragiile pot să fie primele semne de boală la fetiţe în perioada de pubertate. Metroragiile, adesea fără fenomene purpurice cutanate, insoţite sau nu de epistaxis, sunt considerate la fetiţe, ca tulburări endocrine în perioada de pubertate.

Hemartrozele sunt rare, dar pot apărea hematurii, hematemeze şi melenă. În general, sângerările din tubul digestiv nu se insoţesc de colici abdominale ca în purpura vasculară. Hemoragiile gastro-intestinale pot fi abundente producând tulburări accentuate de anemie acută hemoragică.

Hemoragiile în SNC se consideră complicaţii grave, sufuziunile sanguine se localizează în meninge, determinând un sindrom meningeal, sau în creier, cu simptome de inundaţie difuză, cu semne de encefalită sau de localizare intr-o emisferă, determinând hemiplegii sau monoplegii. Localizările meningo-cerebrale sunt mai frecvente ca în hemofilii şi în general sunt cauze de moarte în PTI.

10-20% din cazuri asociaza splenomegalie.

Tablou biologic

-Obişnuit, numărul de trombocite este < 100.000/mm^3, uneori cu valori sub 10.000/mm^3,situaţie în care manifestările hemoragice sunt mai severe.

-Numărul globulelor roşii este normal sau uşor crescut în funcţie de intensitatea sindromului hemoragic.

-Leucocitele pot fi în număr normal sau uşor crescut, cu formula leucocitară deviată la stânga.

-Timpul de sângerare este mult prelungit, peste 10 minute.

-Retracţia cheagului este întârziată, uneori peste 24 ore la 37°C.

-Timpul de consum al protrombinei serice este scurtat

-Investigaţii imunoserologice: se pun în evidenţă prezenţa de Ac aglutinanţi sau litici antitrombocitari, fixaţi pe suprafaţa plachetelor sau liberi circulanţi.

-Medulograma evidenţiază o megacariopoieză exagerată de deviere la stânga a megacariogramei.

Sunt utile urmatoarele explorări:

- hemoleucotrombograma
- volumul plachetar mediu
- numaratoare de reticulocite
- medulograma
- anticorpi antiplachetari
- anticorpi antinucleari
- antiglobulina directa
- virusul HIV, HB, HC
- celule lupice
- imunoglobuline serice
- echografie/ tomografie abdominală
- studii de cinetică plachetară/scintigrafie splenică
- FUNDUL DE OCHI

DIGNOSTIC DIFERENTIAL

1. LES (Ac anti ADN dublu catenar, celule lupice, Ac antinucleari)
2. Anemia Fanconi (malformaţii)

-trombocitopenie-absenţa radius (sindrom Tarr)

-sindromul Wiskott-Aldrich

-sindromul Bernard-Soulier

-anomalia May-Hegglin

-sindromul trombocitelor gri

3. Leucemii, limfoame, neuroblastoame
4. Anemii aplastice dobandite
5. Alte trombopenii periferice: hipersplenism din hepatopatii cronice, tromboze şi malformaţii sistem port

Cauze imunologice:

- PTI

- Trombocitopenie indusă de medicamente
- Trombocitopenie indusă de infecţii
- Purpura post transfuzională
- Afecţiuni autoimune sau limfoproliferative
- Trombocitopenia imună neonatală
- Alergia şi anafilaxia
- Trombocitopenia post transplant.
- *Cauze non-imunologice*:
- Anemia şi trombocitopenia cronică microangiopatică
- Sindromul hemolitic şi uremică
- Purpura trombocitopenica trombotică
- Catetere, proteze, by pass-uri cardio-pulmonare
- Afecţiuni cardiace congenitale sau dobândite.
- *Sindroame combinate*
- CIVD
- Sdr. Kasabach Meritt
- Alte coagulopatii de consum
- *Diverse*

La nou nascut: fototerapie, aspiratia perinatala, hipertensiune pulmonară persistenta, alloimunizare Rh, policitemie, dezordini metabolice

- Productie medulara ineficienta
- Boli congenitale (TAR, anemia Fanconi, sdr.Bernard Soulier, sdr.Whiscott Aldrich)
- Dezordini metabolice asociate cu deficite imune severe congenitale
- Tulburari cistigate: anemia aplastica, procese infiltrative medulare, droguri, radiatii, deficit de fier, folati, vit. B12.
- Sechestrare: splenica, prin hipotermie.

TRATAMENT

Măsuri generale: supravegherea copilului, igiena tegumentelor şi a mucoaselor (spălaturi bucale cu bicarbonat de sodiu şi badijonaj cu soluţie de Stamicină). Periajul bland este obligatoriu de 2-3 ori/zi, în scopul indepărtării chagurilor de sânge ce constituie medii de cultură ideale pentru flora bucală.

Tratament igieno-dietetic

Indiferent dacă s-a instituit sau nu tratament, un aspect critic al îngrijirii este observarea atentă şi urmărirea pacientului.

Toţi pacienţii trebuie să evite aspirina şi orice altă medicaţie anticoagulantă sau antiagregantă plachetară.

Nu se vor face injecţii intramuscular.

Este prudent să se intrerupă imunizările şi desensibilizările alergice în timpul PTI acute, de vreme ce acestea pot exagera gradul trombocitopeniei.

Activitatea trebuie limitată la minimul general, se interzic sporturile, se indică jocurile liniştite. Restricţiile sunt importante în mod particular pentru copilul cu hemoragii evidente ale mucoaselor sau fundului de ochi, care au risc crescut pentru hemoragia intracraniană.

Tratamentul patogenic

Substitutie: concentrate trombocitare 1 U/10 kg, CTU (concentrat trombocitar unitar deleucocitat CMV negativ)

Corticoterapia: Prednison sau Prednisolon într-o doză de atac de 2mg/kg/zi sau o doză standard de 40mg/zi la copilul mai mare de 2 ani, divizat în 3 prize , cu priza de dimneaţă reprezentând 2/3 din

doza zilei. Prednisonul se adminstrează pe cale orală, asociat cu antiacide, saruri de calciu şi potasiu, regim alimentar hiposodat şi hiperproteic , sub controlul clinico-biologic.Urmează tratamentul de întreţinere cu doze regresive a câte 10mg Prednison săptămânal, până la o durată totală de 5-6 saptămâni.

În cazuri rebele metilprednison 500 mg/m^2/zi x 5 zile sau 1g/m2 x 3 zile determină un răspuns pozitiv. Efectele adverse sunt HTA, cefalee, retentie hidrosalina, hematemeza, melena.

Mecanisme de acţiune a corticoizilor

- Inhibiţia activităţii fagocitare
- Diminuarea producţiei de anticorpi
- Diminuarea capacităţii de adeziune a anticorpilor antiplachetari
- Diminuarea expresiei receptorilor Fc ai imunoglobulinelor
- Accelerarea catabolismului anticorpilor
- Creşterea rezistenţei capilare (efect hemostatic)

Imunoglobulinele iv- au ca indicaţie purpura cu risc, sub 10.000/mm3, cu “wet hemorrhage”, cu bule hemoragice, cu suspiciune de hemoragie SNC.

Pentru tratamentul fazei acute se recomandă o doză de 1 g/kg în prima zi, care poate fi repetată o dată la trei zile sau 0,4 g/kg zilnic, timp de cinci zile. Tratamentul poate fi repetat în caz de recidivă la 3 săptămâni.

Efectele adverse ale IgG i.v. :

- Ameţeli, cefalee, greţuri atenuate prin scăderea ritmului de perfuzie.
- Febră controlată prin acetaminophen.
- Anafilaxia la pacienţii cu deficienţă totală în IgA (se determină IgA inainte de administrarea i.v.) printr-un mecanism de sensibilizare, apar anticorpi IgE anti IgA.Nu se produce la prima administrare de IgG.
- Anemia hemolitică- datorită prezenţei alloanticorpilor eritrocitari din preparat. Se manifestă prin ictere, urini închise la culoare şi anemie. Test Coombs (+).Se diferenţiază de sindromul Evans prin apariţia bruscă a hemolizei după terapie şi demonstrarea prezenţei Ac antieritrocitari în preparatul IgG.
- Contaminarea cu virus hepatitic B,C,HIV, CMV.

Pacienţilor Rh+,se administrează 10-20µg Ig iv. Anti D/Kg/zi, timp de 5 zile.Tratamentul se poate repeta la 3-8 săptămâni interval, menţinând nivelul trombocitelor >20.000/mmc

Splenectomia: Este indicată după 6-12 luni de evoluţie, în formele care nu răspund la tratament medicamentos şi sunt declarate cronice şi chiar după 2 ani în cazul unei trombocitopenii bine tolerate; mai este indicată în caz de hemoragii ameninţătoare la viaţa pacientului. Splenectomia de urgenta este rezervata de obicei pacienţilor cu PTI acuta sau cronica severa şi care nu raspunde la nici o masura medicala de ameliorare a hemostazei. Tratamentul trombocitopeniei simptomatice la pacienţii infectati cu HIV reprezintă o problema speciala, deoarece administrarea glucocorticoizilor sau splenectomia poate creste susceptibilitatea fata de infecţiile oportuniste care ameninta acesti pacienţi. Splenectomia a fost eficienta în cursul infectiei cu HIV inainte de debutul SIDA simptomatice.

Imunosupresia: este rezervtă cazurilor care nu au raspuns la tratament medicamentos şi splenectomie.Se utilizează Azathioprina,Ciclofosfamida,Vincristina,Vinblastina.

Plasmafereza: este o măsură terapeutică rezervată cazurilor care nu răspund la tratamentele anterior prezentate şi cu simptomatologie manifestă.Eficienţa acestei metode în PTI este explicată prin accelerarea clearence-ului factorilor circulanţi antiplachetari.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

PTI acute reprezintă forme benigne de boală, frecvente la copil, autolimitate, fără recurenţe, evoluţie 2-6 săptămâni în general, rar peste 6 luni, vindecarea spontană fiind regula

PT autoimună (PTAI) cronică (considerata astazi boala Werlhof, se caracterizează printr-o forma clinică asimptomatică (deşi trombocitele sunt sub 30 G/l) sau o formă severă (cu sindrom

hemoragic important, trombopenie severă şi preocupantă); evoluţia bolii este peste 6 luni de la diagnosticul iniţial, cu perioade de remisiune temporară obţinute cu sau fără tratament. Mortalitatea poate atinge 5 % din cazuri.

<u>COAGULOPATIILE</u>

Coagulopatiile sunt diateze hemoragice produse prin deficitul unor factori plasmatici ai coagularii. Dupa criteriul etiologic , coagulopatiile se grupeaza în doua mari categorii: congenitale şi dobandite.

Etiologia coagulopatiilor:

1.transmitere legata de sex (cromozomul X) recesiva :

- *hemofilia A clasica*
- *hemofilia B*

– grupul cu transmitere autozomal recesiva , care cuprinde:

- deficitul de factor I (afibrinogenemia)
- deficitul de factor II (hipoprotrombinemia)
- deficitul de factor V (parahemofilia)
- deficitul de factor VII
- deficitul de factor XI (defectul Rozenthal)
- deficitul de factor XII (defectul Hageman)
- deficitul de factor XIII (factorul fibrin-stabilizator).

- grupul cu transmitere autozomal dominanta care cuprinde

- sindromul von Willebrand - Jurgens
- disfibrinogenemia.

2. tulburarile dobandite se intalnesc în urmatoarele condiţii

– afecţiuni parenchimatoase hepatice severe , mai ales în ciroze;
– prin aparitia de anticoagulanti care duc la imunocoagulopatiile;
– prin aparitia unor activatori patologici ai fibrinolizei

HEMOFILIA A

Hemofilia tip A este un sindrom hemoragipar sever care apare la copii de sex masculin şi este dependenta de transmiterea unei gene anormale legata de cromozomul „X”. Termenul de hemofilie a fost introdus prima data de Schönlein în 1893, desi boala era cunoscuta inca din antichitate, fiind descrisa de Rabbi Simon ben Gamaliel în Talmud, de Maimonide (medic şi filozof evreu), de Albucasis, medic arab (in secolul al 12-lea), Addis (1911), Patek şi Taylor în 1937 - au demonstrat prezenta unui factor activ antihemofilic în plasma normala.

Incidenta: 1 caz per 5,000 ; 80-85% hemofilia A, 14% hemofilia B

Incidenta hemofiliei A la barbati este de 1 la 10.000. Daca hemofilia tip A apare la femei, ele sunt homozigote pentru gena anormala (Xh, Xh) sau heterozigote (XhX), dar cromozomul X normal nu este capabil de producerea unei cantitati suficiente de factor VIII. 60% din cazuri sunt severe.

Factorul VIII este o proteina cu greutate moleculara de 80000 daltoni. în plasma factorul VIII este gasit numai pe suprafata factorului von Willebrand cu rol de “carrier”. Factorul VIII are cativitatea coagulanta numai cand se combina cu acest factor von Willebrand. Factorul VIII este sintetizat de celula parenchimului hepatic. Concentratia lui este de 10 mg/l, fiind foarte susceptibil la proteoliza, de aceea este denumit şi factorul labil al coagularii. Durata de viata este de 8-12 ore. Activitatea factorului VIII este masurata biologic prin capacitatea sa de a actiona drept cofactor al factorului IX. Factorul von Willenrand, purtatorul lui în circulatie, poate precipita cu anticorpi specifici, de aceea acest factor mai este cunoscut sub numele de antigen al factorului VIII (factor VIII-Ag).

Diagnosticul de hemofilie tip A se poate pune prenatal prin analiza ADN fetal sau a sângelui fetal. ADN-ul fetal este obţinut din vilozitatile chorionului în a 9-a săptămână sau prin amniocenteza

între a 13-a şi a 16-a săptămână. Sângele fetal, recoltat mai tarziu în evoluţia sarcinii în a 18-a - 20-a săptămână este cercetat pentru activitatea coagulanta a factorului VIII şi prin metode de reactivitate imunologica.

Hemofiliile B şi C se deosebesc de forma majora (hemofilia A) prin simptomatologia mai discreta şi frecventa mai redusa.

FORME DE HEMOFILIE

- Forme severe: 1 - 3% activitate factor VIII
- Forme medii: 3 - 5% activitate factor VIII
- Forme usoare: 5 % activitate factor VIII
- Forme foarte usoare: 5 - 35% din activitatea factorului VIII (descoperite numai prin sângerari mari dupa traume majore sau în timpul interventiilor chirurgicale).

In formele severe : episoade hemoragice survenite frecvent, provocate de traumatisme minime.

Sunt implicate:

- pielea şi tesutul subcutanat (echimoze cu centrul infiltrat şi periferia albastruie, evoluand inspre verde-galbui şi hematoame subcutanate voluminoase);

- mucoasele (epistaxis, gingivoragii, hemoragii conjuctivale);

- hemoragii intracraniene sunt cele mai grave şi apar în aproximativ 10% din cazuri; mai pot interveni hemoragii digestive şi hematurii.

- Hemoragiile linguale sunt frecvente, antrenand dificultati de hemostaza locala.

- Artropatia hemofilica este cea mai infirmizanta manifestare, deoarece duce la hemartroza cronica cu anchiloza, fibroza şi contracturi; intereseaza cel mai mult genunchii şi coatele. Petesiile lipsesc !

Deoarece Factorul VIII nu traverseaza placenta, tendinta de sângerare este prezenta în perioada neonatala (la sectionarea cordonului).

Simptomul tipic cu care se prezinta pacienţii la medic este durerea la nivelul ariei afectate de hematom sau sângerarea intraarticulara.

FRECVENTA LOCURILOR DE SÂNGERARE

Leziuni sau operatie	Procentul
Hemartroze	79
Hematoame în muşchi	15
Hematurie	6
Epistaxis	6
Sângerari gastro-intestinale	6
Extractii dentare	6
Acte chirugicale majore	3

Examen clinic

- **Sindromul hemoragipar**

Se constituie de obicei dupa o perioadă de ore sau zile de la traumatism. În formele severe manifestarile sunt aparent spontane, nelegate de o leziune cunoscuta. Hematoamele pot fi foarte mari uneori, determinand compresie venoasă (pseudoflebita), necroza masei musculare sau afectarea ischemicǎ a nervului. Bolnavii cu hemofilie, deseori dezvoltǎ neuropatie femuralǎ, datorita compresiei exercitate de hematoamele retroperitoneale. Unele hematoame se calcifica şi pot lua un aspect pseudotumoral. Foarte importanta este sângerarea orofaringiana şi cea de la nivelul sistemului nervos central. Acesta din urma se poate manifesta în lipsa unui traumatism cranio-cerebral în antecedente sau a unei leziuni specifice şi reprezintǎ 20-30% din cauzele de deces.



Fig.1: Artropatie hemofilica

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul clinic şi de laborator:

- Timpul de sângerare normal,
- Timpul de activitate partiala a tromboplastinei (TPT) prelungit,
- Timpul de protrombina (timpul Quik) normal.
- Timpul global de coagulare este prelungit net, peste 5-11 minute.
- Numarul de trombocite este normal.
- Diagnosticul este confirmat prin determinarea specifica a activitatii coagulante a factorului VIII.
- Ac anti F VIII
- In hemograma pacientului se poate descrie o leucocitoza moderata şi o anemie moderata hipocroma feripriva.
- „semnul garoului" negativ

Tratament

- Din medicatia bolnavului sa fie îndepartata / interzisa aspirina pentru ca ea poate modifica funcţia trombocitelor cu agravarea sângerarii.
- Tratamentul include prevenirea traumatismelor şi substitutie de factor antihemofilic (cand apar episoade hemoragice). Scopul terapiei este creşterea Factorului VIII în plasma la un nivel minim pentru asigurarea hemostazei. Aceasta se obtine prin administrarea Iv/sc de concentrat de Factor VIII antihemofilic.
- în Romania, la bolnavii de hemofilie, nivelul Factorului VIII este de obicei crescut prin transfuzie de plasma proaspata sau congelata şi crioprecipitat, prin doze de 10 -15 ml/ kg corp la fiecare 12 ore. Se poate mentine astfel un nivel plasmatic între 10-12% din normal. Din cauza riscului supraincarcarii circulatorii ce poate depasi cantitatea de 30 ml/ kg corp la 24 ore şi a infectarii cu virusi patologi, nu este indicata transfuzia de plasma şi crioprecipitat.
- concentratul de factor antihemofilic uman şi concentratul de factor antihemofilic recombinant: pudra liofilizata ce poate fi pastrat şi acasa la pacient, în frigiderul obisnuit la 20- 80C. Redizolvarea lui se face cu puţin timp inainte de administrarea intravenoasă. Pentru a reduce riscul infectarii, datorita acestui factor VIII recoltat de la un mare numar de donatori (500 – 5000 donatori) astazi, produsul final este tratat prin incalzire la 800˚C timp de 72 h, proces care distruge virusul – dubla inactivare.
- perfuzia cu concentrat de factor VIII se face conform unor scheme de tratament , de doua ori pe zi, pentru a mentine o concentratie de factor VIII activa, un numar de zile variabil, în funcţie de rezultatele parametrilor de laborator. Prin faptul ca timpul de injumatatire a factorului VIII este de aproximativ 8-12 ore, sunt necesare infuzii repetate pentru mentinerea nivelului de activitate dorit.

• In caz de hemoragii (intracraniana, retroperitoneala) sau inainte de interventii chirurgicale, nivelul trebuie ridicat la 70-100% din normal. În acest mod se poate conta ca nivelul se mentine peste 50% în 48 de ore.

• in cazul hematoamelor tratamentul local prin aplicatii de gheata şi compresiune ajuta la coagularea vaselor de sânge.

• terapia cu cortizon în artropatie , EACA în toate hemoragiile inafara de hematurie, terapia durerii

• formele medii şi usoare de hemofilie este indicat tratamentul cu Desmopresin (DDAVP); daca pacienţii trebuie sa suporte o extractie dentara, preventiv se indica acidul epsilo-amino-caproic (EACA) 4-6 g de 4 ori pe zi. Acesta este un medicament puternic antifibrinolitic care inhiba activatorul tisular al plasminogenului, eliberat în cursul extractiei dentare, şi care ar putea impiedica formarea cheagului şi ar favoriza extinderea sângerarii. Este necesara spitalizarea bolanvului. Tratamentul cu EACA este mentinut 72 – 96 h. EACA

• educatia, orientarea profesionala O educatie sanitara de calitate în familie şi la scoala ofera un suport psihologic deosebit pentru acesti bolnavi sau pentru femeile purtatoare de tara, care trebuie sa-si avertizeze sotul de anomalia genetica pe care o poarta.

• Hemoragiile usoare (EPISTAXIS, GINGIVORAGII, ARTROPATII MINORE, HEMATOAME MODERAT: nivelul de activitate al FVIII 30-40% din normal sau FIX 30%

• Hemoragii severe: dentare, chirurgie, traume50%
• Hemoragii grave: 80-100%
• Factor antihemofilic (Alphanate, Hemofil M, Humate-P, Koate-HP, Koate-HS, Immunate)
• 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP): 0.3 mcg / kilogram

Cantitatea de F VIII : (nivelul dorit – nivelul bolnavului)X G bolnavului X 0,5

Tabel I: Doza necesara de FVIII în funcţie de localizarea sângerarii şi tipul bolii

Locul	DOZA NECESARA	HEMOFILIE A	HEMOFILIE B
articular	30-50	20-40	30-40
muşchi	40-50	20-40	40-60
oral	50+ EACA100-200 mg/kg	25	50
epistaxis	80-100,APOI 30	40-50	80-100
Hemoragie digestiva	100, APOI 30	40-50	80-100
Genito-urinar	100 APOI 30	40-50	80-100
SNC	100, APOI 50-100,10-14 ZILE	50	100
TRAUMA, CHIRURGIE	100, APOI 30-50	50	100

Complicatiile legate de tratament

- Hepatita acuta virala de tip B sau non A non B (C) cu posibilitatea de cronicizare pana la tabloul de hepatita cronica activa sau ciroza.

- Riscul ca în timp sa dezvolte sindromul de imunodeficienta.

- Dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII la 5 -10% din hemofilici. Anticoagulantii dobanditi sunt anticorpi de tip IgG; formarea lor se poate preveni prin doze moderate de prednison per os, pentru perioade scurte de timp, 4-6 săptămâni. Prezenta acestor anticorpi impune creşterea dozei de factor VIII.

- Un procent mic de hemofilici, politransfuzati, uneori în urgenta cu sânge proaspat, controlat biologic (HIV, AgHBs), pot prezenta anemie hemolitica prin izoimunizare, cu test Coombs pozitiv anti-A sau anti-B. Aparitia inhibitorilor nu are legatura cu numarul infuziilor de concentrat de FAH, ei sunt globuline specific active (IgH) asupra factorului VIII. în aceste cazuri este necesara administrarea de antiinhibitori.

-anchiloza articulatiilor care au prezentat în numeroase randuri revarsari hemoragice.

Profilaxia este foarte importanta. Bolnavii vor fi educati de mici sa evite traumatismele. De asemenea, vor fi evitate extractiile dentare, injectiile intramusculare şi interventiile chirurgicale. În perioada hemoragica se face hemostaza locala cu bandaj compresiv şi se aplica la locul sângerarii tromboplastina, trombina sau fibrina.

BOALA VON WILLEBRANDT

DEFINIŢIE: deficienta cantitativa/calitativa a factorului von Willebrand (FvW)

In hemostaza primara, F vWFse leaga de plachete şi se constituie ca un pod adeziv între plachete şi endoteliul alterat. în hemostaza secundara, vWF protejeaza FVIII de degradare şi îl delivreza la locul necesar.

CLASIFICARE:

Tip 1 vWD: 70-80%, caracterizat prin defect partial al F vWF şi al FVIII. Clinic- simptome usoare; transmitere autosomal dominanta

Tip 2 vWD: 15-20%; defect primar calitativ; transmitere autozomal dominanta ori recesiva. Au fost descrise 5 subtipuri 2 (2A, 2B, 2C, 2M, 2N); 2A vWD e cel mai comun. Cofactorul la ristocetina este redus, plahetele vWF au anomalii multimerice. Tipul 2B vWD- are de asemenea transmitere autosomal dominanta; se observa reducerea proportiei de multimeri cu greutate moleculara mare, iar cei cu G moleculara mica sunt crescuti; defect hemostatic cu vWF anormal şi trombocitopenie intermitenta.

- 2C vWD, recesiva
- 2M vWD similari cu 2A vWD.
- 2N vWD rar ,afinitate scăzuta a F vWF pt FVIII,
- Tipul 3 cel mai sever vWD, autozomal , deficiente de vWF şi FVIIIc în plasma, absenta de FvW în plachete şi celulele endoteliale, absenta raspunsului la DDAVP; sângerari severe
- 3% din populatie

ANAMNEZA şi CLINICA

– Tendinta crescuta la aparitia echimozelor
– Epistaxis recurent
– Menoragia
– Sângerari postoperatorii: apendicectomie, adenoidectomie
– Istoric familial de sângerari

LABORATOR

- HLT – trombocite: nr şi morfologie
- TS prelungit : 2A, 2B, 2M, 3
- 25% au APTT prelungit
- Analiza genica

TRATAMENT

• desmopresina (1-deamino-8-D-arginin- vasopressin, DDAVP)IV, SC, INTRANAZAL 0.3 mcg/kg IV, 1-2 inhalatii
• Crioprecipitat
• Transfuzii plachetare pentru tipul 3
• Unele tipuri de FVIII liofilizat Humate-P, Alphanate 20-50u/kg
• Aminocaproic acid (Amicar) : 100 mg/kg

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdanova N, Markoff A, Pollmann H, et al. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate în patients with severe hemophilia A. *Hum Mutat*. Sep 2005;26(3):249-54.
2. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. May 2003;9 Suppl 1:1-4.
3. Ljung RC. Prophylactic infusion regimens în the management of hemophilia. *Thromb Haemost*. Aug 1999;82(2):525-30.
4. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding în patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med*. Dec 1998;244(6):515-22.
5. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin în surgical hemostasis. *J Am Coll Surg*. Aug 2007;205(2):256-65.
6. O'Connell N, Mc Mahon C, Smith J, et al. Recombinant factor VIIa în the management of surgery and acute bleeding episodes în children with haemophilia and high responding inhibitors. *Br J Haematol*. Mar 2002;116(3):632-5.
7. Carcao M, St Louis J, Poon MC, et al. Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. *Haemophilia*. Jan 2006;12(1):7-18.
8. Brettler DB, Levine PH. Clinical manifestations and therapy of inherited coagulation factor deficiencies. In: RW Colman, J Hirsh, VJ Marder, et al eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1994:169-83.
9. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost*. Mar 2002;87(3):383-93.
10. Fallaux FJ, Hoeben RC. Gene therapy for the hemophilias. *Curr Opin Hematol*. Sep 1996;3(5):385-9.
11. Gangadharan B, Parker ET, Ide LM, et al. High-level expression of porcine factor VIII from genetically modified bone marrow-derived stem cells. *Blood*. May 15 2006;107(10):3859-64.
12. Lee C. Recombinant clotting factors în the treatment of hemophilia. *Thromb Haemost*. Aug 1999;82(2):516-24.
13. Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. Hemophilia. In: *Pediatric Hematology*. 2nd ed. 1999:585-98.
14. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, Silva M, James P. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) în a pediatric primary care population. *Pediatr Blood Cancer*. Mar 8 2010;
15. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a Bayes theorem approach. *Blood*. Apr 15 2008;111(8):3998-4003.
16. Rodriguez KD, Sun GH, Pike F, et al. Post-tonsillectomy bleeding în children with von Willebrand disease: a single-institution experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. May 2010;142(5):715-21.
17. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. Mar 2008;14(2):171-232.
18. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: A synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol*. Mar 16 2009;
19. Batlle J, Torea J, Rendal E, Fernandez MF. The problem of diagnosing von Willebrand's disease. *J Intern Med Suppl*. 1997;740:121-8.

20. Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA, et al. The Platelet Function Analyzer (PFA-100): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis în children. *Br J Haematol*. Apr 1998;101(1):70-3.

X.4. LEUCEMIILE ACUTE ALE COPILULUI

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Leucemiile sunt printre cele mai frecvente cancere pediatrice, putând fi împărţite în *acute* (LA) şi *cronice* (LC).

Leucemiile acute (LA) la copil sunt boli rare care, împreună, reprezintă circa 35% din toate neoplaziile pediatrice, având o incidenţă de 3-5 cazuri/100.000 copii/an.

LA se clasifică morfologic în funcţie de linia predominant afectată, în 2 mari forme:

- Leucemia acută limfoblastică (LAL) (80%)
- Leucemia acută mieloblastică (LAM) (15%)

Restul sunt dificil de caracterizat ca fiind LAL sau LAM şi unele pot fi clasificate ca nediferenţiate (LAN) [1].

Considerate de prognostic universal fatal, leucemiile acute limfoblastice (LAL) ating actual rate de vindecare de 75%, iar leucemiile acute mieloide (LAM) de circa 40%.

LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

Epidemiologie

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este cea mai frecvent diagnosticată neoplazie la copil. Incidenţa este apreciată la 40 din 1 milion de copii < 15 ani în S.U.A., cu un vârful la vârstele de 2-6 ani la populaţia de rasă albă, dar nu şi la negri. LAL este mai frecventă la băieţi decât la fete; această diferenţă creşte cu vârsta [2].

Clasificare

LAL a copiilor este o boală heterogenă, ale cărei trăsături imunologice, biochimice şi citologice sunt utilizate pentru a caracteriza boala, a estima prognosticul şi a dezvolta strategii de succes.

În LAL, 15-25% din cazuri sunt cu celule T, mai puţin de 5% sunt cu celule B şi restul sunt leucemii cu celule B precursoare; dintre acestea din urmă, 70% exprimă antigenul comun al leucemiei acute limfoblastice (CALLA, CD10) şi sunt, de asemenea, pozitive pentru deoxinucleotidil-transferază (TdT) şi pentru CD19 [1].

Grupul colaborativ de lucru Franco-Americano-Englez (FAB) a dezvoltat un sistem de clasificare a LAL bazat pe trăsăturile morfologice:

- **L1** – limfoblaşti de mici dimensiuni, cu citoplasma translucidă şi fără nucleoli
- **L2** – limfoblaşti de talie mare (dimensiuni heterogene), cu citoplasmă abundentă, nucleoli proeminenţi şi membrane nucleare reniforme
- **L3** – limfoblaşti de talie mare, cu citoplasmă intens bazofilă cu vacuolizare accentuată şi unul sau mai mulţi nucleoli [3].

Diagnostic

În LAL se produce o proliferare necontrolată de celule limfoide imature, ceea ce determină insuficienţă medulară şi se poate asocia cu infiltraţia extramedulară. Semnele şi simptomele clinice sunt o consecinţă a acestui eveniment şi includ: dureri osoase, astenie, paloare, echimoze spontane, adenopatii mici şi moderate, probleme respiratorii (urmarea creşterii în volum a timusului); hepato-/splenomegalia sunt adesea detectabile.

Bilanţul iniţial include anamneza, istoricul familial şi un examen fizic complet, urmat de examenul măduvei osoase, a lichidului cefalo-rahidian şi radiografia toracică [4].

Deşi examenul măduvei osoase rămâne baza diagnosticului, studii specializate precum examenul citochimic şi evaluarea imunofenotipică a celulelor din sângele periferic şi măduvă, examenele moleculare (reacţia de polimerizare în lanţ a reverstranscriptazei – RT-PCR) ale LAL sunt din ce în ce mai utilizate pentru determinarea prognosticului şi tratamentului.

Tabel 1. Caracteristicile LAL la copil [5]

Caracteristică	Grad	Frecvenţă (%)
Vârsta (ani)	1.5	6-8
	>1.5-10	72-80
	>10	15-22
Sexul (masculin)		54-57
Rasa (albă)		80-89
Leucocite	< 10.000/mm³	44
	10.000-50.000/mm³	34
	> 50.000/mm³	22
Trombocite	< 20.000/mm³	20
	20.000-100.000/mm³	51
	> 100.000/mm³	29
Hemoglobina	< 7.5 g/dl	46
	7.5-10 g/dl	30
	> 10 g/dl	24
Hepatomegalie		8-13
Splenomegalie		11-14
Adenopatii	absente/ minime	73
	moderate/ avansate	28
	mediastinale	8
Simptome SNC		4
Anomalii de imunoglobulinemie		9
FAB	L1	82
	L2	17
	L3	1
Anomalii cariotipice		45

Prognostic

Mai multe trăsături clinice şi biologice au valoare prognostică la copiii cu LAL:

- sexul, vârsta la momentul diagnosticului
- valorile globulelor albe, hemoglobinei şi trombocitelor la diagnostic
- interesarea SNC
- prezenţa adenopatiilor periferice/ mediastinale
- organomegalia
- translocaţia

Cromosomul Philadelphia t(9;22), prezent la circa 5% din pacienţii pediatrici cu LAL, conferă un prognostic nefavorabil, mai ales când este asociat cu valori crescute ale leucocitelor (Tabel 2) [6].

Tabel 2. Variabile prognostice ale lal la copil

Prognostic	Factor de risc*)	Detalii specifice
Nefavorabil (high risk)	Nivelul crescut al GA	>50.000/µl
	Vârsta	>10 ani şi <1 an
	Sexul	Masculin
	Afectare SNC prezentă la diagnostic	SNC-2 (<5 celule/µl) SNC-3 (>5 celule/µl)
	Boală voluminoasă	Adenopatii masive / mediastinale Organomegalie
	Citogenetică	Nr. haploid de cromosomi (24-29) t(9:22) - cromosom Philadelphia
Favorabil (standard risk)	GA nivel redus	<50.000/µl
	Vârsta	1.0-9.9 ani
	Sexul	Feminin
	Afectare SNC absentă la diagnostic	SNC-1 (fără blaşti)
	Imunofenotip	Precursori celulari B
	Răspuns precoce la terapie	<5% blaşti (M1) în măduvă în ziua 14
	Conţinut ADN (ploidie)	Index ADN (D1) <1.1 la flow-cytometry
	Citogenetică	Nr. hiperdiploid cromosomi (50-59) t(12: 21) Fuziune tel–LAM-1

*) toţi factorii prognostici sunt dependenţi de tratamentul administrat
GA – globule albe, SNC – sistem nervos central

Principii de tratament

Tratamentul copiilor cu LAL a devenit, progresiv, tot mai complex.

Tratamentul curativ în prezent determină rate de vindecare de 70%, iar 95% din pacienţi prezintă răspunsuri complete (RC) de durată.

Răspunsul inadecvat la tratament este datorat rezistenţei la citostatice a celulelor leucemice, precum şi alterărilor metabolice ale gazdei [14].

Principala modalitate terapeutică la copii cu LAL este reprezentată de asociaţiile de chimioterapie sistemică. Terapia leucemiilor acute implică următoarele etape:

- inducţia remisiunii, consolidarea precoce şi tardivă
- profilaxia SNC
- menţinerea remisiunii [7]

<u>Inducţia şi consolidarea</u>

Obiectivul inducţiei remisiunii este obţinerea remisiunii complete, adică de a elimina în măsură cât mai mare celulele leucemice în limitele toleranţei biologice şi a restabili statusul hematologic normal al pacienţilor. Majoritatea centrelor hemato-oncologice utilizează asociaţia de cel puţin 3 citostatice pentru a obţine remisiunea: vincristin, prednison sau dexametazonă, L-asparaginaza cu/fără doxorubicin sau daunorubicin.

- Practic la pacienţii cu risc scăzut se recomandă prednison, vincristin, L-asparaginază, şi se rezervă protocoale de inducţie cu ≥ 4 citostatice la cei cu risc crescut.

În general, remisiunea completă (RC) se obţine în decurs de 4 săptămâni [8].

Profilaxia afectării sistemului nervos central

Profilaxia presimptomatică a afectării sistemului nervos central (SNC) reprezintă o componentă obligatorie a tratamentului LAL la copil. Tratamentele eficace aplicate astăzi în profilaxia leucemiei localizate SNC, determină o scădere a incidenţei recidivelor la nivelul SNC de la 50% la 6-10%.

- Au fost testate mai multe protocoale de tratament, incluzând metotrexat în administrare intratecală şi RT (DT 24 Gy) în asociere cu terapia triplă cu metotrexat, hidrocortizon şi citarabină (ara-C). Intensificarea precoce şi tardivă pare să aibă un efect de scădere asupra numărului recidivelor de la nivelul măduvei osoase.
- Pacienţii cu risc mare de recidivă la nivel SNC trebuie să primească RT craniană în asociaţie cu terapia intratecală extinsă.
- În studiile Children Cancer Group (CCG), utilizarea dexametazonei în timpul fazei de inducţie, consolidare şi menţinere a determinat o reducere semnificativă a recidivelor la nivel SNC [9].

Consolidarea şi intensificarea

Odată remisiunea obţinută, concomitent cu profilaxia SNC, majoritatea protocoalelor cuprind etape de consolidare sau intensificare.

- *Intensificarea imediată postinducţie* variază considerabil în funcţie de protocoalele centrelor de referinţă. În unele protocoale se administrează asociaţii de citostatice fără rezistenţă încrucişată (ce nu au fost iniţial utilizate) cu intenţia eradicării clonelor leucemice rezistente.

Această modalitate de tratament a demonstrat cu certitudine o ameliorare a rezultatelor în LAL chiar şi la pacienţii cu prognostic nefavorabil (*poor risk*). La copiii cu factori de risc standard există tendinţa limitării numărului de citostatice asociate cu creşterea riscului de efecte toxice secundare (antracicline). Terapiile actuale utilizează un număr limitat de cure de metotrexat *high-dose* sau doze reduse cumulative de antracicline şi agenţi alkilanţi. La pacienţii cu risc crescut se pot propune modalităţi terapeutice diferite, cu eficacitate comparabilă [10].

- Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) este utilizat în timpul primei RC pentru tratamentul copiilor cu risc foarte crescut de eşec la tratament:
  - Pacienţii cu cromosom Ph1+, indiferent de numărul iniţial de leucocite
  - Pacienţii care prezintă LAL cu 11q2 sau t(4;11)
  - Pacienţii cu hipodiploidie sau BCR/ABL la evaluarea citogenetică
  - Pacienţii care răspund lent, cu > 25% blaşti la sfârşitul terapiei de inducţie sau > 5% blaşti la sfârşitul terapiei de consolidare
- TCSH alogenic reprezintă, de asemenea, tratamentul de elecţie la pacienţii aflaţi la a doua remisiune completă, care prezintă următoarele condiţii:
  - Orice fenotip T, indiferent de momentul recăderii (reşutei)
  - LAL cu precursori B dacă pacientul a prezentat reşută în decurs de 6 luni după completarea terapiei iniţiale
  - Reşută extramedulară izolată urmată de reşuta medulară
  - Leucemiile care răspund lent la terapia de reinducţie

Decizia de a practica TCSH alogenic la momentul recăderii tardive (definită ca recidiva care survine la interval mai mare de 6 luni după completarea terapiei iniţiale) este controversată.

Menţinerea remisiunii

Argumentul pentru extinderea (prelungirea) tratamentului dincolo de obţinerea remisiunii îl reprezintă faptul că pacienţii cu terapie discontinuă <6 luni prezintă frecvent recidivă rapidă.

- Elementul comun al majorităţii protocoalelor de menţinere actuale constă din utilizarea săptămânală de metotrexat şi zilnică de 6-mercaptopurină (modalităţi de administrare de tip *„puls”* – intermitentă – sau regulată). Studiile clinice ce utilizează numai 6-mercaptopurina sunt în curs de evaluare, date preliminare sugerând că această variantă ameliorează supravieţuirea fără semne de boală.

- Administrarea intermitentă („*puls*”) de vincristin, prednison, teniposid şi citarabină, asociate la medicaţia standard de menţinere, este utilizată în prezent de către unele grupuri de studiu.
- Dacă pacienţii nu au efectuat RT craniană se recomandă chimioterapia intratecală pentru profilaxia SNC în timpul perioadei de menţinere.

În perioada de menţinere este necesară monitorizarea copilului sub aspectul toxicităţii secundare la chimioterapie şi a complianţei [11].

Concluzie:

Terapia de menţinere rămâne esenţială în tratamentul copiilor cu LAL. Nici un alt tratament menţionat anterior nu este superior asociaţiei de mercaptopurină şi metotrexat cu *pulse*-uri periodice de steroizi şi vincristin [23].

Sistarea terapiei

Durata minimă a chimioterapiei de menţinere nu a fost stabilită cu precizie, datorită capacităţii limitate de recunoaştere a bolii minime reziduale.

Durata terapiei de menţinere este de 2-3 ani. Administrarea continuă >3 ani nu a determinat creşterea timpului de supravieţuire fără recidivă, deşi în studii istorice 20-25% din copiii cu LAL ce au oprit terapia după 3 ani recidivează.

Riscul de recidivă este mai crescut în primul an după oprirea terapiei, dar au fost raportate recidive izolate chiar la 10-15 ani.

La copiii ce rămân în RC timp de 2-3 ani de la tratament se recomandă administrarea discontinuă timp de 1-2 ani. Datorită riscului de recidivă tardivă, aceşti copii necesită monitorizare nedefinită. Exemple de protocoale utilizate frecvent în LAL sunt: BFM 95, FRALLE 93 [12].

Concluzie:

Persistă incertitudinile cu privire la durata terapiei dar se acceptă în general că protocoale cu durata mai scurtă de câţiva ani sunt asociate cu recidive mai frecvente.

Studii recente sugerează că durata terapiei de menţinere (şi posibil durata totală a tratamentului) poate fi influenţată de intensitatea tratamentului iniţial şi de evaluarea bolii minime reziduale în cursul terapiei [23].

Terapia bolii recidivate

Prognosticul unui copil cu LAL recidivată depinde de 2 factori importanţi:

- timpul până la recidivă
- sediul recidivei

Dacă recidiva survine fie după terapie de prima linie, fie la un interval scurt de timp, prognosticul pe termen lung al pacienţilor cu recidiva medulară este nefavorabil, cu şansă de 20% de supravieţuire pe termen lung.

Dacă recidiva survine la un interval > 1 an de la întreruperea terapiei iniţiale sau după ce această terapie a devenit discontinuă, prognosticul este mai bun: 40-50% dintre pacienţi ating supravieţuirea fără boală pe termen mai lung de 1 an prin utilizarea terapiei de salvare.

Incidenţa recidivei extramedulare izolate (la nivel SNC sau testicular) este de <10%. Terapia agresivă intratecală asociată cu iradierea cranio-spinală a ameliorat evoluţia copiilor cu recidive SNC, în special la cei ce nu au primit RT cerebrală, cu supravieţuiri fără boală la 5 ani de 59-81%.

Numai o minoritate dintre pacienţi au însă indicaţie de iradiere craniană, şi anume cei ce prezintă:

- afectare SNC
- răspuns nefavorabil la tratament
- LAL cu celule T

Supravieţuirea fără eveniment (SFE) la 3 ani a unui băiat cu recidivă testiculară în timpul terapiei este de 39%. Totuşi, SFE la 4 ani pentru recidiva ocultă testiculară descoperită la sfârşitul tratamentului şi recidiva testiculară francă tardivă sunt de 55% şi 85%, respectiv.

Alegerea terapiei la copiii cu leucemie recidivantă „*off therapy*" depinde de mulţi alţi factori, inclusiv dacă recidiva este medulară sau extramedulară.

Tratamentele actuale agresive includ transplantul de măduvă hematopoietică, recomandat cu certitudine la copiii cu recidivă medulară la un interval <6 luni de la terminarea terapiei sau după recidiva medulară tardivă.

- Transplantul alogenic de măduvă de la donor–frate geamăn, practicat în perioada celei de a doua remisiuni, determină un interval mai lung fără recidivă faţă de CHT singură, mai ales în recidiva precoce.
- La pacienţii cu recidivă tardivă, trebuie luată în considerare iniţial chimioterapia primară, transplantul de măduvă osoasă fiind rezervat pentru o recidivă tardivă ulterioară.
- Valoarea transplantului alogenic de la donatori heterologi în LAL la copii este în curs de studiu [13].

LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ

Epidemiologie

Leucemia acută mieloidă (LAM) reprezintă 15-20% din leucemiile copilului (cele mai multe dintre leucemiile vârstei neonatale); în fiecare an se diagnostichează în S.U.A. aproximativ 2500 cazuri noi. LAM este egal distribuită la grupurile etnice, cu excepţia predominanţei leucemiei promieloblastice la hispanici.

Marea majoritate a copiilor nou-diagnosticaţi cu LAM pot obţine remisiune completă după CHT de inducţie şi prezintă o supravieţuire fără boală la 4 ani de circa 40% [15].

Clasificare

Cea mai utilizată clasificare morfologică-histochimică a LAM a fost elaborată de French-American-British (FAB) Cooperative Group [16]:

- **Mo**: leucemia acută mieloblastică fără diferenţiere localizată
- **M1**: leucemia acută mieloblastică fără maturare
- **M2**: leucemia acută mieloblastică cu maturare
- **M3**: leucemia acută promielocitară (ProAL sau LAP cu translocaţie 15;17)
- – **M3V**: leucemia acută promielocitară – varianta microgranulară
- **M4**: leucemia acută mielomonocitară (LAMM)
- – **M4Eo**: leucemia acută mielomonocitară cu eozinofile
- **M5**: leucemia acută monocitară (LAMo)
- – **M5a**: LAM fără diferenţiere (monoblastică)
- – **M5b**: LAM cu diferenţiere (monoblaşti sub 80%)
- **M6**: eritroleucemia acută
- **M7**: leucemia acută megacariocitară

Diagnostic

Diagnosticul de LAM este stabilit atunci când infiltrarea medulară cu blaşti leucemici (ce prezintă caracteristicile morfologice şi histochimice ale unuia din subtipurile FAB) este > 30%, sau în urma biopsiei unei *cloroma* (numită şi *sarcom granulocitic*).

Din raţiuni terapeutice, copiii cu prezenţa t(8;21) şi <30% invazie medulară cu blaşti sunt consideraţi a avea LAM mai curând decât un SMD.

Tratamentul copiilor cu LAM diferă substanţial de cel al copiilor cu LAL, motiv pentru care diferenţierea între cele două entităţi este crucială. Coloraţiile speciale histochimice (mieloperoxidaza, PAS, Sudan Black B, esteraza) trebuie utilizate pe specimenele de biopsie medulară pentru confirmarea diagnosticului de LAM [17].

Stadializare

Actual, nu există un sistem de stadializare cu valoare terapeutică şi prognostică în LAM.

Leucemia este întotdeauna diseminată la nivelul sistemului hematopoietic la momentul diagnosticului, chiar şi la copiii cu LAM care se prezintă cu *cloroame* izolate. Dacă nu primesc tratament sistemic, aceştia dezvoltă invariabil LAM în interval de luni sau ani.

LAM poate invada ţesuturile non-hematopoietice, precum: meninge, creier, ţesuturi parenchimatoase, ovare, testicul sau piele (leucemide cutanate). LAM extramedulară este mai frecventă la nou-născut decât la copiii mai mari [18].

Principii de tratament

Baza tratamentului LAM este polichimioterapia (CHT) sistemică. Tratamentul optim al LAM la copil reclamă controlul măduvei osoase şi a bolii sistemice; profilaxia SNC este o parte integrantă a majorităţii protocoalelor terapeutice ale LAM, dar acesta nu a demonstrat până în prezent că ameliorează supravieţuirea.

Remisiunea în LAM la copii şi adolescenţi este definită ca: valori normale ale hemoleucogramei sanguine periferice (GA, Tr), măduvă de aspect hipocelular sau normal, cu < 5% blaşti, absenţa semnelor clinice sau simptomelor de boală, inclusiv în SNC sau alte sedii extramedulare.

Obţinerea unui aspect de măduvă osoasă hipoplazică reprezintă primul pas spre remisiunea completă a bolii, cu excepţia leucemiei M3 (LAP) [19].

Tratamentul LAM este subîmpărţit în 2 sau 3 faze: *inducţia* (pentru obţinerea remisiunii), *consolidarea remisiunii* şi/sau *intensificarea postremisiune*.

Inducţia

- Administrarea (cel mai frecvent) de ara-C şi antraciclină (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) în asociaţie sau nu cu etoposid şi 6-tioguanină constituie actual baza celor mai frecvente protocoale de CHT de inducţie în LAM.

Pentru obţinerea remisiunii este necesară inducerea unei aplazii medulare profunde (cu excepţia M3). Deoarece CHT de inducţie determină mielosupresie severă, mortalitate şi morbiditate datorată infecţiilor secundare şi hemoragiilor, tratamentul va fi efectuat numai în centre pediatrice specializate. La circa 15-25% din copiii cu LAM nu se obţine remisiunea; 50% dintre aceştia prezintă *leucemie refractară* şi decedează datorită evoluţiei bolii.

- Deoarece celulele leucemice sunt frecvent prezente în lichidul cefalo-rahidian (LCR) al copiilor cu LAM, este necesară profilaxia SNC prin chimioterapie intratecală (componentă obligatorie a tratamentului acestei boli, cu protocoale similare cu LAL), cu sau fără asocierea radioterapiei (RT) craniene (la copii cu vârste > 2 ani, dar contestată actual de unii autori) [20].

Tratamentul postremisiune

Are ca obiectiv prelungirea intervalului de remisiune prin chimioterapie suplimentară sau transplant de măduvă osoasă hematopoietică.

- În absenţa posibilităţii de transplant de măduvă de la un donator compatibil, multe centre utilizează CHT intensivă cu doze mari (*high-dose*) de ara-C, etoposid şi antracicline care să nu fi fost iniţial utilizate în faza de inducţie a remisiunii.

Menţinerea remisiunii

Continuarea tratamentului după terapia intensivă postremisiune a fost preconizată de unele centre oncopediatrice, dar până în prezent nu există date convingătoare care să demonstreze că prelungeşte semnificativ durata remisiunii, mai ales la copiii ce au primit o terapie agresivă în postremisiune, dar în schimb poate determina scurtarea supravieţuirii.

- Grupul de studiu Children Cancer Group (CCG) examinează în prezent posibilitatea aplicării unei terapii imunomodulatorii prin administrarea de interleukină-2 (IL-2) la copiii ce au încheiat terapia de consolidare.

Transplantul de măduvă osoasă (TMO)

Utilizarea TMO în LAM la momentul primei remisiuni se află în studiu din anii ’70. Rezultatele pe termen lung la un număr limitat de copiii cu LAM sugerează că aproape 60% din pacienţii care au fost supuşi transplantului de măduvă alogenă în perioada de postremisiune au obţinut supravieţuiri pe termen lung (peste 3 ani) fără boală grefă-contra-gazdă de formă severă.

- Transplantul alogenic de măduvă osoasă de la un donator HLA-identic compatibil pare să ofere copiilor cu LAM la prima remisiune cea mai bună şansă de supravieţuire pe termen lung în comparaţie cu protocoalele cu CHT de întreţinere convenţionale [21].

În termenii medicinii bazate pe evidenţe:

- transplantul alogenic de măduvă osoasă după 4 cure de CHT intensivă reduce riscul de recidivă şi ameliorează supravieţuirea generală şi cea fără semne de boală la pacienţii cu leucemie acută.
- transplantul autolog de măduvă osoasă nu conferă un avantaj faţă de CHT intensivă la copii cu LAM [23].

Totuşi, în prezent, rolul regimurilor de CHT intensivă cu transplant alogenic de măduvă osoasă este contestat, şi nu există un rol pentru transplantul autolog în LAM pediatrice. Doar pacienţii cu răspuns terapeutic nefavorabil la CHT de inducţie, la care se utilizează regimuri de inducţie *high-dose*, pacienţii cu LAM cu BMR şi/sau citogenetică nefavorabilă (cariotip complex sau monosomie 7/7q–) ar putea beneficia de transplant alogenic de măduvă osoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. În: Natan DG, Okin SH, Ginsburg D, eds. Natan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 1135-1166.
2. Ross JA, Davies SM, Potter JD, et al. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994;16(2):243-272.
3. Jaffe EJ. The World Health Organisation Classification of hematologic malignancies. Childhood leukemia. În: Abeloff MD, Armitage N, Niederhuber JE, eds. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2004:2723-2730.
4. Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. În: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:1939-1956.
5. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al. SEER update of incidence and trends în pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39(6):554-557.
6. Fernbach DJ. *Principles and practice of pediatrics* 1994:1705.
7. Campana D, Ching HP. Childhood leukemia. În: Abeloff MD, Armitage N, Niederhuber JE, eds. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2004: 2731-2764.
8. lbbritton K, Stock W, Paulussen M. Cancer at the interface of pediatric and medical oncology: striving to understand and improve outcomes. În: Perry MC. American Society of Clinical Oncology Educational Book. New Orleans: ASCO 2004:587-594.
9. Chessells JM, Eden OB, Bailey CC, et al. Acute lymphoblastic leukemia în infancy: experience în MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia 2. *Leukemia* 1994;8(8):1275-1279.
10. Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y, et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia în infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J of Haematology* 1994;86(2): 284-290.
11. Margolin JF, Steuber PC, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia - Acute myelogenous leukemia. În: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 538-590.
12. Frankel LS, Ochs J, Shuster JJ, et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia*:* the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Ped Hem/Oncol*1997;19(1):35-42.

13. Pieters R, den Boer ML, Durian M, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance în 395 children with acute lymphoblastic leukemia - implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998;12(9):1344-1348.
14. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80(12):2285-2295.
15. Sharpe M, Pieters R. Acute lymphoblastic leukaemia. În: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric oncology*. 3rd ed. Londra: Arnold, 2004:230-254.
16. Bennett C, Hsu K, Look TA. Myeloid leukemia, myelodisplasia and myeloproliferative disease în children. În: Natan DG, Okin SH, Ginsburg D, eds. *Natan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003:1167-1210.
17. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the Internaţional Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials în acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
18. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. În Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;591-644.
19. Heuvel-Eibring M. Acute myeloid leukaemia. În: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric oncology.* 3rd ed. Londra: Arnold, 2004: 203-229.
20. Rytting ME, Choroszy MS, Petopoulos D, et al. Acute leukemia. În: Chan KW, Raney RB, eds. *MD Anderson Cancer Care Series*. *Pediatric oncology*. New York: Springer Science 2005:1-18.
21. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia în childhood. Pediatric Oncology Group. *N Engl J Med* 1996;334(22):1428-1434.
22. Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. In: Beherman K, Stanton J, eds. *Nelson Textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2116-2122.
23. Shankar AG. Leukemia. In: Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K, eds. *Evidence-based pediatric oncology.* 2nd ed. Oxford: BMJ Books Blackwell Publishing, 2007:2440-2492.

X.5. LIMFOAMELE COPILULUI

INGRITH MIRON, ȘTEFANA MARIA MOISĂ

BOALA HODGKIN A COPILULUI

Limfomul malign hodgkinian (boala Hodgkin, BH) este o afecţiune neoplazică cu origine unicentrică şi diseminare previzibilă, contiguă, la ariile ganglionare limfatice.

Particularităţi ale BH la copii:

- debutul bolii este de obicei localizat în grupele ganglionare superficiale
- aspectele histologice favorabile predomină faţă de cele defavorabile
- semnele de evolutivitate clinico-histologică sunt mai puţin exprimate
- răspunsul la terapie este mai bun la vârstele mici comparativ cu cele mai mari
- laparotomia şi splenectomia sunt procedee puţin utilizate (complicaţii majore)
- BH este un limfom caracterizat prin prezenţa unui infiltrat limfocitic pleiomorf cu celule maligne [1]

Epidemiologie

Incidenţa variază de la 1 la10 la 100.000 copii, cu o distribuţie bimodală – un prim vârf între 15-35 ani, şi un al doilea după vârsta de 50 ani – şi preponderenţă masculină (B/F = 3:1). Incidenţa este crescută la familiile cu membri consangvini şi la gemeni.

Etiologie

Cauza BH rămâne necunoscută. BH se poate asocia cu dezordini imunologice (lupus eritematos diseminat [LED], poliartrita reumatoidă [PR], agammaglobulinemia de tip Swiss, sindromul ataxie-telangiectazie). Majoritatea cazurilor în ţări în curs de dezvoltare şi circa 1/3 din cele survenite în S.U.A. sunt asociate cu prezenţa virusului Epstein-Barr [2].

Clasificare

Limfomul Hodkin poate fi subdivizat în două clase mari:

- limfomul Hodgkin clasic
- limfomul nodular predominent limfocitic

Noua clasificare OMS descrie o variantă predominant limfocitară nodulară cu comportament clinic distinct, dar care poate fi diagnosticată prin markerii de suprafaţă.

Clasificarea curentă histologică a BH la copil (Rye, modificată de Buttler şi Lukes) este:

- predominenţa limfocitară (PL) = 5-15%
- scleroza nodulară (SN) = 40-60%
- celularitate mixtă (CM) = 15-30%
- depleţie limfocitară (DL) < 5%

Aceste subtipuri sunt definite în acord cu numărul celulelor Sternberg-Reed (SR, Hodgkin), cu caracteristicile inflamatorii şi prezenţa sau absenţa fibrozei [3].

În general, cu regimurile actuale de CHT, subtipul histologic nu influenţează rezultatul.

Toţi pacienţii exprimă CD30 şi circa 70% din pacienţi CD15. CD20 este exprimat în aproximativ 20-30% din cazuri.

„Markerul” BH este prezenţa celulei SR, o celulă binucleată gigantă, polilobulată. Celulele SR nu exprimă în general antigenele liniei B (CD45, CD19 şi CD79A), şi prezintă o activare constitutivă a

factorului Kapa-B (κB) care poate preveni apoptoza şi conferă un avantaj de supravieţuire celulelor maligne [4].

Diagnostic

- Marea majoritate (90%) a pacienţilor diagnosticaţi cu boală Hodgkin se prezintă cu adenopatii latero-cervicale superioare şi supraclaviculare unice / multiple, indolore, de consistenţă elastică, a căror dimensiune este fluctuantă în timp. Circa 60% din pacienţi prezintă afectare mediastinală, iar 5% adenopatii inghinale.
- În prezenţa adenopatiilor mediastinale, manifestările clinice pot fi: tuse iritativă, sindrom de compresiune de venă cavă superioară (edem facial, toracic, disfonie, dispnee, jugulare turgescente), sau pacienţii pot fi asimptomatici. La pacienţii cu adenopatii voluminoase (*bulky mediastinal disease* – raportul dintre cel mai mare diametru mediastinal transversal [la nivelul T5-T6] şi diametrul transversal toracic >0.33), recidivele sunt mult mai frecvente decât la cei cu mase ganglionare mici.
- Rareori, timusul poate reprezenta singurul sediu al BH la copil şi apare în varianta cu SN la pacienţii tineri [5].
- Circa 25% dintre copii cu BH prezintă la debut simptomele constituţionale „B", asociate cu o evoluţie mai agresivă. Spre deosebire de LMNH, invazia medulară la diagnostic este rară (2%) şi se întâlneşte exclusiv la pacienţii cu boală avansată [1].

Stadializare

Sistemul de stadializare a BH la copil este similar cu cel de la adult (Ann Arbor) [6]. Fiecărui pacient îi este desemnat un stadiu clinic (*clinical stage*, CS) bazat pe: anamneză, examen fizic, imagistică, investigaţii paraclinice, biopsii din sediile afectate. Pacienţii stadializaţi chirurgical (*pathologic stage*, PS) pot fi evaluaţi mai corect [2].

Tabel 1. Procedurile de stadializare a bolii hodgkin la copii

Toţi pacienţii	Numai pacienţii selectaţi
1. *Anamneza şi examen fizic*	
2. *Biopsii ganglionare*	Biopsia măduvei osoase
	Laparotomia exploratorie
	Ovariectomia
3. *Studii de laborator*:	hemoleucograma, VSH, teste hepatice şi renale
4. *Studii imagistice*	
Radiografia toracică standard	Scintigrafia osoasă
Echografie abdominală	Scintigrafia cu Galiu a maselor tumorale mediastinale
Examen CT şi IRM toracic	
Examen CT abdominal	
(Limfografie bilaterală)	

Prognostic

- Subtipul histologic este mai curând un factor predictiv al recidivei posterapeutice, dar terapiile eficace disponibile actual au diminuat semnificaţia acestuia, deşi copiii cu BH cu DL continuă să prezinte un prognostic nefavorabil faţă de alte subtipuri histologice. Pacienţii cu PL prezintă în general boală localizată, sunt simptomatici şi pot fi curabili cu terapie mai puţin intensivă faţă de alte subtipuri. Creşterea riscului celei de-a doua malignităţi sugerează că este posibilă şi necesară restrângerea duratei CHT la acest subgrup [7].
- Stadiile avansate de BH, cu simptome „B", prezintă un prognostic nefavorabil.

Principii de tratament

Nu există un consens în tratamentul BH la copil, cu excepţia stadiului IV de boală, unde chimioterapia (CHT) reprezintă tratamentul primar.

Actual, alegerea unei strategii terapeutice mai mult sau mai puţin agresive se bazează pe categoriile de risc. Tratamentul BH se va face şi în funcţie de subtipul histologic şi extensia bolii.

Ratele de vindecare în boala Hodgkin la copil de până la 5 ani sunt de 95-100%.

- Tratamentele actuale sunt grevate de efecte secundare tardive (la 10-20 de ani).

Efectele secundare tardive de temut după tratamentul BH la copil sunt:

- sterilitatea
- riscul de neoplazii secundare în relaţie cu radioterapia (risc cumulativ de 6.5%): cancere mamare, leucemii, tumori tiroidiene, gastrice, esofagiene, osteosarcoame, sarcoame de părţi moi.

Scopul tratamentului primar este o supravieţuire fără boală de > 90% datorită riscului crescut de neoplazii induse de terapia de salvare [8].

Tratamentul loco-regional: Chirurgia

- Laparotomia de stadializare nu mai este actual recomandată.
- Splenectomia este contraindicată la copii, datorită riscului de complicaţii infecţioase fatale şi riscului crescut de leucemie.

Tratamentul loco-regional: Radioterapia

- Radioterapia (RT) poate fi omisă la pacienţii cu stadii iniţiale.
- Se preferă iradierea pe câmpuri limitate (*involved field*) în locul celei pe câmpuri mari, pentru a reduce riscul efectelor secundare tardive:
  - întârzierea creşterii
  - riscul unui al doilea cancer (mai ales cancer mamar la sexul feminin; riscul se apropie de 40% în preajma vârstei de 35 ani).
- Asocierea RT tip *involved field* (doze reduse, câmpuri limitate) cu CHT (protocol ABVD) ameliorează rezultatele şi este actualul standard de tratament în BH [15].

Tratamentul sistemic: Chimioterapia

- Chimioterapia este utilizată pentru toate stadiile de boală.
- CHT intensivă timp de mai multe luni determină rate crescute de vindecare (peste 85% dintre pacienţi).
- Rapiditatea răspunsului la primele cicluri de CHT este utilizată pentru a stabili modalitatea şi intensitatea modalităţilor terapeutice ulterioare.
- Alternarea regimurilor COPP şi ABVD (definite în secţiunea referitoare la boala Hodgkin a adultului) sau a unui regim hibrid este frecvent recomandată.
- Chimioterapia trebuie să excludă mecloretamina şi procarbazina la băieţi, ca şi dozele cumulative crescute de agenţi alkilanţi, antracicline, etoposid şi bleomicin.
- Durata ideală a chimioterapiei nu este încă definită.
- Tratamentul prompt a complicaţiilor metabolice şi iniţierea rapidă a CHT de citoreducţie sunt elemente-cheie în succesul terapiei BH la copil.
- Transplantul autolog de măduvă urmată de terapia cu interferon determină rezultate excelente în BH recidivată.

Strategie terapeutică

Stadiile IA şi IB

Tratamentul asociat CHT-RT reprezintă tratamentul de elecţie al copiilor cu BH.

Opţiunile terapeutice la copiii cu BH cu prezentare supradiafragmatică, fără afectare mediastinală voluminoasă, cuprind [11]:

- asocierea CHT (protocolul ABVD) cu RT pe câmp mediastinal, în dozele totale minime posibile
- iradierea limfoidă singură, numai la pacienţii.

- RT singură subtotală, pe câmpuri „în manta”, rămâne o opţiune numai pentru adolescenţii (mai ales băieţi) cu boala minimă, ce şi-au terminat perioada de creştere.

– RT cu doze totale (DT) reduse (20-25 Gy), numai pe ariile ganglionare afectate (*involved field*), poate determina vindecarea la 90% din pacienţi. RT pe câmpuri largi este grevată de efecte secundare substanţiale.

– RT trebuie administrată de specialişti cu experienţă în iradierea pediatrică; se preferă iradierea cu accelerator liniar (4-10 MeV) cu simulator CT pentru planning.

În curs de studiu este utilizarea CHT singure, cu protocoale optime.

Opţiunile terapeutice pentru pacienţii cu stadiul IA şi IB cu afectare mediastinală masivă sunt:

- RT mediastinală cu doze totale reduse (20-25 Gy) sau iradiere „în manta” după aplicarea CHT iniţiale.
- CHT singură cu o asociaţie de medicamente considerată ca fiind eficace [9].

Stadiul IIA

Radioterapia cu doze totale de 20-25 Gy rămâne tratamentul de bază al BH în stadiul IIA; totuşi, o proporţie semnificativă de pacienţi vor prezenta recidivă după RT singură. Cu această strategie pot fi vindecaţi 80-90% din pacienţi, deşi o proporţie semnificativă de pacienţi vor necesita „terapie de salvare”.

Se va opta între următoarele conduite:

- asocierea CHT cu RT pe câmpuri limitate
- iradierea subtotală pe câmpuri „în manta” şi pe lanţurile ganglionare paraaortice
- iradierea „în manta” singură pentru pacienţi selectaţi cu boală minimă

La pacienţii cu boala mediastinală voluminoasă se va aplica CHT iniţială până la obţinerea răspunsului maxim mediastinal, după care se va administra RT pe câmp mediastinal limitat [12].

Stadiul IIB

- La copii mici se va administra iniţial CHT, urmată de RT cu doze totale reduse.
- La adolescenţii cu mase mediastinale voluminoase se va recurge la RT pe mediastin sau „în manta” (DT 20-25 Gy) asociată cu CHT.

Stadiul IIIA

- Datele de evidenţă obţinute din studiile clinice pediatrice şi la adult susţin ideea că tratamentul chimioterapic singur (protocol ABVD, OPPA/COPP sau COPP/ABV) este un mijloc eficace pentru stadiul III de BH.
- RT pe câmp limitat poate fi indicată în asociaţie cu CHT la pacienţii cu boală mediastinală voluminoasă la momentul prezentării sau pentru restanţele după CHT.

Stadiul IIIB

- CHT (ABVD) reprezintă tratamentul de elecţie pentru stadiul IIIB la copiii cu BH.
- RT (DT reduse) se poate asocia uneori la CHT, în formele cu boală voluminoasă [10]

Stadiul IV

- Asociaţiile citostatice (ABVD, ABV) reprezintă tratamentul de elecţie la copii cu BH la stadiul IV de boală.
- RT poate fi numai rareori utilizată, pe anumite arii ganglionare cu volum tumoral crescut în asociere cu CHT.
- Deoarece rezultatele sunt mult mai modeste faţă de cele obţinute în stadiile precoce, se recomandă studierea şi altor asociaţii terapeutice [12].

Tabel 4. Strategii terapeutice acceptate in functie de grupa de risc [13]

Risc scăzut **(stadiile I-IIA; boală minimă; fără prezenţa simptomelor B)**
VAMP × 4

RT în doze reduse pe câmp localizat (*low-dose involved field radiation therapy*, LD-IFRT)
[*Notă*: LD-IFRT presupune administrarea unor DT de 15-25 Gy]

Protocol hibrid COPP/ABV × 4
LD-IFRT

DBVE × 2-4 cicluri (2 vs. 4 cicluri în funcţie de obţinerea unui răspuns precoce)
LD-IFRT

OEPA (bărbaţi) sau OPPA (femei) × 2
LD-IFRT
[*Notă*: studiile germane au sugerat că aceşti pacienţi nu necesită RT dacă s-a obţinut un răspuns complet].

***Risc intermediar* (toate stadiile I-II, pacienţi neclasificaţi cu stadii iniţiale; stadiile IIIA, IVA)**

COPP/ABV × 6
LD-IFRT

DBVE-PC × 3-5 (3 vs. 5 cicluri în funcţie de obţinerea unui răspuns precoce)
LD-IFRT

OPPA/OEPA × 2
COPP × 2
LD-IFRT

***Risc crescut* (stadiile IIIB, IVB)**

DBVE-PC × 3-5 (3 vs. 5 cicluri în funcţie de obţinerea unui răspuns precoce)
LD-IFRT
CHT intensivă cu citarabină/etoposid, COPP/ABV sau CHOP (2 cicluri din fiecare)
LD-IFRT

Escaladare de doză BEACOPP × 8
LD-IFRT

OPPA/OEPA × 2
COPP × 4
LD-IFRT

BIBLIOGRAFIE

1. Chan KW, Petropoulos D, Chang EL, et al. Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. In: Chan KW, Raney RB, eds. *MD Anderson Cancer Care Series*. *Pediatric oncology.* New York: Springer Science 2005:18-29.
2. Diehl V, Harris LN, Mauch PM, et al. *Leukemias and lymphomas of childhood*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:2020-2068.
3. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55(3):162-176.
4. Diehl V, von Kalle C, Fonatsch C, et al. The cell of origin în Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 1990; 17(6):660-672.
5. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:577-594.
6. Ţurcanu L, Şerban M. *Boala Hodgkin în hematologia pediatrică*. Bucureşti: Editura Centrală Industrială de Medicamente şi Cosmetice, 1986:532-555.
7. Smith RS, Chen Q, Hudson M, et al. Prognostic factors în pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51,3(suppl.1):119.
8. McDowell HP, Messahel B, Oberlin O. Hodgkin's disease. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric oncology*. 3rd ed. Londra: Arnold, 2004:267-286.
9. Schwartz CL. The management of Hodgkin's disease în the young child. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(1): 10-16.
10. Oberlin O. Present and future strategies of treatment în childhood Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 1996;7(suppl.4):73-78.
11. Jenkin D, Doyle J, Berry M, et al. Hodgkin's disease în children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy - late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(4): 265-272.
12. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 695-721.
13. National Comprehensive Cancer Network. Pediatric cancers - Hodgkin's disease. In: *Clinical Practice Guidelines în Oncology* 2006. Available at www.nccn.org
14. Wolden SL, Lamborn KR, Clearly SF, et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16(2):536-544.
15. Pinkerton R. Eden T, Pinkerton R. Hodgkin's disease. In: Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K, eds. *Evidence-based pediatric oncology*. 2nd ed. Oxford: BMJ Books Blackwell Publishing, 2007:199-221.

X.6. INSUFICIENŢE MEDULARE (IM)

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

I.M. hematopoetice se caracterizează clinico - hematologic fie prin afectarea unei singure linii (eritroblastică, mieloidă sau megacariocitară) sau a tuturor celor 3 linii - pancitopenie (cu hipoplazie sau aplazie medulară).

La copil 30 - 35 % I.M. sunt congenitale iar din acestea 2/3 sunt anemii Fanconi.

CLASIFICARE

I. Afectarea unei singure linii

a. linia eritroblastică

- congenitale: anemia Blackfan-Diamond,sindromul Aase, anemia diseritropoetică congenitală;

- dobandite: eritroblastopenii tranzitorii, eritroblastopenia idiopatică tranzitorie a copilului, secundare medicamentelor, infecţiilor, malnutriţiei, hemolizei cronice (prin parvovirus tip 19);

b. linia mieloidă

- congenitale: Schawchaman - Diamond, boala Kostmann, disginezia reticulară:

c. linia megacariocitară

- sindromul Tarr (absenţa radisului + trombopenie)

II. Afectarea celor 3 linii - pancitopenii

a. congenitale

- anemia Fanconi (asociată sau nu dezordini cromozomiale)
- anemia aplastică familială (fara dezordini cromozomiale şi fără malformaţii)

b. dobandite: idiopatice şi secundare

IM congenitală *(20%)*

- Anemia Fanconi
- Anemia Blackfan-Diamond
- Dyskeratosis congenita
- Hipoplazia cartilaj par
- Sindromul Pearson
- Sindromul TAR
- Shwachman-Diamond
- Sindromul Kostmann
- Disgenezia reticulara
- Sindromul Dubowitz
- Anemia aplastica familiala

IM câştigată (80%)

- Cauze imun mediate

- Idiopatică
- Infecţioase : hepatita A,B, C,D,, Ebstein-Barr (EBV), HIV, parvovirus, and mycobacterii
- Boala grefăcontra gazdă transfuzională la imunodeprimati
- Sindroamele mielodisplastice
- Sindroamele preleucemice
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Expuneri la radiaţii, benzen

- Medicamente: cloramphenicol, citostatice, fenilbutazona, săruri de aur, anticonvulsivante, antimalarice
- Malnutriţie
- Sarcina

ANEMIA BLACKFAN - DIAMOND (ABD)

ABD este o hemopatie rară, 5-6 cazuri la 1 milion de copii. în 15-20% este transmisă autosomal dominant, în alte cazuri autosomal recesiv dar sunt şi cazuri sporadice.

Tabloul clinic

In cele mai multe cazuri manifestările apar în primele 3 luni de viaţă - 20% din cazuri sunt prezente în primele 2 săptamani de la naştere; 65% din ABD se manifestă inainte de 6 luni.

Clinic paloarea cutaneo - mucoasă este marcată

In 1/2 din ABD există asociate alte anomalii congenitale şi anume:

- talie mică;
- absenţa, bifiditatea, trifalangia degetului mare, ştergerea eminenţei tenare;
- anomalii faciale: hipertelorism nas în şea;
- alte malformaţii posibile intalnite : renale, cardiace, scheletale;

Nu exista hepatosplenomegalie.

Laborator

Tabloul hematologic

- anemie normo sau macrocitara marcată 1-2 milioane hematii/mmc; reticulocitopenie sub 0,5%;
- electroforeza Hb arată valori ridicate a HbF; sporirea antigenului i.;
- medulograma prezintă reducere marcată a precursorilor eritroizi în stadiul de proeritroblast;
- marcher specific pentru ABD este creşterea adenozindeaminazei eritrocitare;
- sunt prezente anomalii ale cromozomilor 1 şi 6; în formele sporadice rar este semnalată translocaţia bratului lung a cromozomului 19;

Diagnostic pozitiv

- Se afirma pe tabloul clinic apărut în primele 3 luni de viata pe datele de hematologie şi genetica pe malformaţiile asociate şi marcherul specific al ABD.

Diagnosticul diferential

- Se face cu eritroblastopenia trazitorie a copilului care apare mai târziu şi nu asociază malformaţii congenitale.

Evoluţie, prognostic

- Sub terapie în 60-70% din cazuri se obţin remisiuni varibile ca timp.
- Evoluţii letale se produc prin infecţii severe, În timp pot aparea: leucemii,hemosideroze şi pancitopenii severe.

Tratament

- Corticoterapia cu doze mari de metilprednisolon dă răspuns în 75% din ABD, dar nu modifică macrocitoza şi caracterele eritropoezei fetale.
- Transfuziile de sânge pe durate mari de timp şi medicaţia chelatoare cu Desferal ameliorează stările critice de anemie severă.
- La formele refractare la corticoizi se foloseste Interleukina 3.
- Alte medicaţii folosite: Ciclosporina A, eritropoetina, androgeni.
- Splenectomia se utilizeaza rar.
- Transplantul medular asigura la 4/5 din ABD supravieţuiri indelungi.

ANEMIA FANCONI

- A.F. este o pancitopenie, incidenţa sa este rară, 2-3 cazuri la un milion de copii, transmisă autosomal recesiv, bolnavul putându-se prezenta iniţial**:**
- cu anomalii tipice şi hematologic normal;
- fara anomalii fizice dar cu anomalii hematologice;
- cu anomalii fizice şi hematologice;
- Intre 3-14 ani vârsta sunt diagnosticaţi 75% din A.F. şi sub un an doar 4% din A.F..

Tabloul clinic

In ordinea frecvenţei apar:

- pigmentari cutanate" Cafe au lait" şi hipopigmentări sau vitiligo situate pe trunchi şi cervical (de tip intertrigo);
- talie mică la 60% din AF cu răspuns slab la tratament cu hormoni de creştere;
- 50% din AF au anomalii de membru superior : degete hipoplazice, absente sau supranumerare
- in 30% din cazuri din AF au anomalii de membre inferioare - sindactilii, călcâi scurt, picior strâmb, picior plat, subluxaţie de şold;
- anomalii genitale prezente la 40% din AF- micropenis, atrofii testiculare, hipospadias, la fete malformaţii vaginale, uterine;
- anomaliile cap, gât, coloană prezente la 30% din AF: facies Fanconi
- (microcefal, ochi mici, epicantus, pavilioane ale urechilor vicios implantate, surditate şi retard mental la 10% din AF;
- anomalii renale 25% din AF: ectopii, rinichi în potcoavă, displazii
- anomalii de cord
- există un scor de probabilitate în care peste 4 anomalii prezente se poate pune diagnosticul la 98% din cazuri

Forme clinice

-medie: poate ramane" status quo "cativa ani; diagnosticul se face la un examen de rutină sau atunci cand există escaladarea spre o forma severă

Pn< 1200/mm3, Hb< 8,5 g/dl, retic<60,000/mm3, Tr<70000/mm3

-severă: celularitate medulară sub 25% , PN<500/mm3),

Tr <20,000/mm3, reticulocite<20,000/mm3

-foarte severă:

PN< 200/mm3

Laborator

Tabloul hematologic

- Initial se poate intâlni doar trombopenia urmată de instalarea pancitopeniei, hematiile sunt macrocitare cu VEM peste 100 fl.
- hemoglobina F este mare, creşte expresia antigenului i.
- Eritropoeza medulară este ineficace, în timp aspectul medular hipocelular prezinta infiltraţie grasă cu celule reticulare, stromale, plasmocite.

Studiul cromozomal şi molecular

- fragilitata cromozomiala (rupturi, endoduplicări)
- Dupa expunerea la diepoxibritan (DEB) aceste anomalii sporesc în AF. Diagnosticul de AF se poate afirma şi după a 9-a saptamană prin biopsie de vilozitaţi coriale sau spontan, prin DEB.
- S-au izolat 8 tipuri deAF de gene separate (tipul A este intâlnit la 65% din AF, tipul C din AF are prognosticul cel mai rezervat).

Diagnostic

- Se afirma pe aspectul clinic, anemie + anomalii, hematologic cromozomal şi molecular

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- sindromul Schwachman Diamond în care nu sunt malformaţii, există malabsorpţie şi la CT apare infiltratie grasă, pancreatică
- cu anemia aplazică dobandită
- cu leucemia acută

Prognostic

Este imprevizibil, supravieţuiri medii până la 25 ani.

Unele cazuri se transformă în leucemii

Tratament

- transplantul medular alogen
- factor de creştere hematopoetici GM - CSF 5 gama/Kg/zi, eritropoetina 100-150 U.I./Kc 3X/săptămână
- androgeni- oximetalon 2-5mg/Kc/zi (poate induce tumori hepatice)
- de necesitate transfuzii de masă eritrocitară, trombocitară, leucocitară
- terapia de perspectivă genică cu vectori retrovirali de gena AF -C integrată pe celule normale sau pe celule Fanconi.

ANEMIA APLASTICĂ DOBANDITĂ (AAD)

AAD se defineste prin citopenie periferica, reducerea celularităţii medulare şi absenţa mielodisplaziei sau neoplaziei. Grupul internaţional pentru studiul anemiilor aplastice şi agranulocitozei defineste AAD prin:

- Hemoglobina sub 10g/dl sau hematocrit sub 30%
- Trombocite sub 50000/mmc
- Leucocite sub 3500/mmc şi granulocite sub 1500/mmc

Forma severă de AAD se defineşte prin celule hematopoietice sub 25%, granulocite sub 500/mmc, trombocite sub 20000/mmc, reticulocite sub 1%. Incidenţa ar fi de 2-3 cazuri/1 milion de copii anual, cu o proporţie mai mare la sexul masculin.

Etiologia: ramane neclarificată în 70-75% din cazuri.

- Alte cauze: infecţii virale- indeosebi hepatita, toxine şi droguri, dezordini imunologice, timom.
- Dintre medicamente sunt implicate, cloramfenicolul, antiepilepticele, sărurile de aur, antimalaricele, antiinflamatoarele nesteroidiene
- Toxice (pesticide, vopsele).
- In fiziopatologia AAD sunt descrise disfuncţii ale progenitorilor hematopoietici de diferenţiere, dar şi ale celulelor stromale pe fondul unei susceptibilitati genetice posibile.
- Alfa - interferonul şi TNF au un rol important în mecanismul aparitiei apoptozei celulare.

Date clinice: manifestarile clinice initiale sunt sângerarile cutaneo-mucoase, oboseala, paloarea şi infecţiile. în cadrul citopeniei initial apare trombocitopenia.

Laborator:

- reticulocite scăzute, VEM scăzut
- medulograma atestă hipoplazia seriilor hematopoietice
- corectarea unei eventuale diete cauzatoare de pancitopenie se face prin măsurarea vitaminei B12 şi a folatilor
- suspiciunea de deficit imunitar este atestată de reducerea cantitativă a imunoglobulinelor, testul direct antiglobulină, antineutrofil, antitrombocit pozitiv
- teste hepatice şi serologice pentru CMV, EBV, parvovirus şi hepatite virale (ABC)
- test HAM pentru diagnosticul hemoglobinuriei paroxistice nocturne
- cariotip pentru a demonstra situsurile de fragilitate cromozomală
- investigarea malabsorpţiei pentru excluderea Sindromului Schwachmann-Diamond.

Evoluţie şi prognostic.

AAD fara terapie este fatală prin infecţii sau hemoragii. Terapia suportivă, cea antiinfecţioasă cu antibiotice, transplantul medular pot mari speranţa de viaţă a acestor bolnavi. Supravieţuirea la un an de evoluţie 79%, la 5 ani 68%. Media de supravieţuire este de 8 luni în cazurile grave.

Tratament:

Suportiv, pentru infecţii, hemoragii cu: preparate de sânge, izolarea bolnavilor în camere sterile. Transplantul medular posibil din familie. Terapia imunosupresivă: androgeni, metilprednisolon, ciclosporina A cu raspuns în 2/3 cazuri (66%). Recurenţa AAD poate îmbraca aspecte mielodisplazice. Factori de creştere GM-CSF şi IL3 sunt folositi în terapia AAD.

Tratament

<u>Terapia de susţinere</u>

a. Transfuzie de eritrocite izogrup izoRh, iradiate, deleucocitate, iradiate din afara donatorilor familiali, CMV negative

i. Necesitaţile cresc în febră infecţii, sângerări

ii. Transfuziile repetate pot duce la hemocromatoză, trebuie folosiţi chelatori de fier (desferal)

b.Transfuzii de plachete iradiate, CMV negative, cel mai bine obţinute prin afereza de la un singur donator

i. Sensibilizarile limiteaza eficienta transfuziilor

ii. Febra şi infecţiile scad supravietuirea plachetelor

iii. EACA, inhibitor al fibrinolizei scade sângerarile la aceşti bolnavi

c. în infecţiile bacteriene severe transfuzii granulocitare alături de antibiotice, antifungice cu spectru larg, gamaglobuline

<u>Androgeni</u>

i.Cresc eliberarea de eritripoetina şi sensibilitatea celulelor stem la acest hormon

ii. Terapia parenterala e preferata diminuindu-se riscul de icter colestatic

iii. Aparitia raspunsului poate intirzia pina la 3 luni

v. Eficacitate globala redusa, în jur de 10%

Oximetolon 2-5 mg/kg/zi

<u>Corticoizi</u>

- Prednison: 2-4 mg/kg/zi în 2-4 doze 2-4 săptămâni
- Metilprednisolon 2 -5 mg/kg/zi 5-8 zile, de obicei în terapie combinata

<u>Globulina antitimocitara sau antilimfocitara)ATG/ALG)</u>

- Induce ameliorare hematologică în 40-80% din cazuri comparabilă cu ciştigarea a 12 luni de supravieţuire
- ATG/ALG elimină T supresor ce induce IFN-gamma, TNF-α,
- Toxicitate
- 1). Febră
- 2). Urticaria
- 3). Boala serului:febră, rash, prurit, mialgii
- 4).Cefalee, greată, adenopatii, debut de la 5- 29 zile de la tratament, durează citeva zile

<u>Ciclosporina A</u>

- Inhiba IL-2 şi IFN-gamma produse de celula T
- Blocheaza inductia receptorului IL-2
- Eficacitate comparabilă cu ATG în termeni de supravietuire globală
- Rata de raspuns CyA e de 36% la 12 luni
- Infecţii mai scăzute ca ATG/Prednison
- Nefrotoxicitate ireversibilă (creşterea creatininei până la insuficienţă renală şi dializă) ;
- Neurotoxicitatea (convulsii , confuzie , comă , parestezii , tremor) ;
- Tulburări electrolitice (ale K, Mg,Ca) ;

- Hiperplazie gingivală ;
- Hirsutism ;
- Imunodeficienţă ; Pneumonie cu Pneumocystis carinii
- Hipertensiune ;
- Purpură trombotică trombocitopenică ;

Protocolul GITMO

1). ALG 15 mg/kg IV zilele 1-5 + terapie de susţinere(ciprofloxacina, fluconazol,transfuzii)

2). Ciclosporina (CyA) 5 mg/kg/zi x 6 luni

3). Metilprednisolon 2 mg/kg zi x 5, ulterior, injumataţirea dozei şi scădere la fiecare 5 zile pana în ziua 30

4). G-CSF 5 mcg/kg zi x 90 zile

Anemii prin insuficienţă medulară (pe linia roşie şi/sau pe alte linii)

Terapia genică

Recenta clonare a genelor FANCA , FANCC şi FANCG în a adus noi oportunităţi în înţelegerea bazelor moleculare a AF. Disponibilitatea genelor anemiei Fanconi în viitor va facilita terapia genică

BIBLIOGRAFIE

1. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect în Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 8 2001;98(10):5734-9.
2. Callen E, Casado JA, Tischkowitz MD, et al. A common founder mutation în FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia în Gypsy families from Spain. *Blood*. Mar 1 2005;105(5):1946-9.
3. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence în persons with Fanconi anemia. *Blood*. Feb 1 2003;101(3):822-6.
4. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks în Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*. Apr 2008;93(4):511-7.
5. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, et al. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A-->T mutation of the Fanconi anemia gene FAC în the Ashkenazi Jewish population. *Blood*. Dec 1 1995;86(11):4034-8.
6. Dalle JH. HSCT for Fanconi anemia în children: factors that influence early and late results. *Bone Marrow Transplant*. Oct 2008;42 Suppl 2:S51-3.
7. Pasquini R, Carreras J, Pasquini MC, Camitta BM, Fasth AL, Hale GA. HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation for fanconi anemia: comparison of irradiation and nonirradiation containing conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. Oct 2008;14(10):1141-7.
8. Alter BP. Cancer în Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. Jan 15 2003;97(2):425-40.
9. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look T, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Harcourt Health Sciences; 2003:280-365.
10. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet*. Mar 2000;117(2):125-31.
11. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations în FANCD1/BRCA2. *J Med Genet*. Jan 2007;44(1):1-9.
12. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. *Semin Hematol*. Jul 2006;43(3):147-56.
13. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome în fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*. Dec 15 2000;96(13):4064-70.
14. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 în a common pathway. *Mol Cell*. Feb 2001;7(2):249-62.
15. Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. *Nat Rev Genet*. Jun 2001;2(6):446-57.

16. Kupfer GM, Green AM. Fanconi anemia. In: Bagby GC, Meyers G. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Vol 23. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2009:193-214.
17. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events în patients with Fanconi anemia. *Blood*. Jul 15 2004;104(2):350-5.
18. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death în patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. Jan 1 2005;105(1):67-73.
19. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death în patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. Jan 1 2005;105(1):67-73.
20. Taniguchi T, D'Andrea, AD. The molecular pathogenesis of fanconi anemia: recent progress. *Blood*. Jun 1 2006;107:4223-33.
21. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA*. Jun 27 2001;285(24):3130-3.
22. Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia: Acquired and Inherited*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1994:410.
23. Gustavsson P, Willing TN, van Haeringen A, Tchernia G, Dianzani I, Donner M, Elinder G, Henter JI, Nilsson PG, Gordon L, Skeppner G, van't Veer-Korthof L, Kreuger A, Dahl N (1997). "Diamond–Blackfan anaemia: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8 Mb.". *Nat. Genet.* **16** (4): 368–71.
24. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I, Ball S, Tchernia G, Klar J, Matsson H, Tentler D, Mohandas N, Carlsson B, Dahl N (1999). "The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated în Diamond–Blackfan anaemia.". *Nat. Genet.* **21** (2): 168–75.
25. Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, *et al.* (December 2006). "Ribosomal protein S24 gene is mutated în Diamond–Blackfan anemia". *Am. J. Hum. Genet.* **79** (6): 1110–8.
26. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, Petrak J, Pospisilova D (December 2007). "Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated în Diamond–Blackfan anemia". *Hum. Mutat.* **28** (12): 1178–82.
27. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM (2001). "The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigaţing the epidemiology and biology of Diamond–Blackfan anemia.". *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **23** (6): 377–82.
28. Young NS. Acquired bone marrow failure. In: Handin RI, Stossel TP, Lux SE, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1995:293-365.
29. Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;96-103.
30. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*. Feb 1 2004;103(3):1147-51
31. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Saunthararajah Y, Rivera M, Dunbar C, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med*. Aug 6 2002;137(3):156-63.
32. Marmont AM. Introduction: autoimmune myelopathies. *Semin Hematol*. Oct 1991;28(4):269-74.
33. Tichelli A, Gratwohl A, Würsch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications în severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. Jul 1988;69(3):413-8.

X.7. TUMORI SOLIDE ALE COPILULUI

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Neuroblastomul

Epidemiologie

Neuroblastomul (NBL), neoplasm embrionar al sistemului nervos periferic simpatic, este al treilea cancer pediatric ca frecvenţă (8-10%) şi tumora congenitală cea mai frecventă care survine în primul an de viaţă, cu o incidenţă de 10 cazuri la 1 milion pe an la copiii cu vârste între 0-5 ani, şi de 4 cazuri la 1 milion la copiii cu vârste cuprinse între 6-9 ani; rareori survine după vârsta de 14 ani. Circa 40% survin în primul an de viaţă, 35% la vârste de 1-2 ani, iar 25% după 2 ani [1].

NBL este tumora cu cea mai crescută rată de regresie spontană.

Histologie

Structural, NBL seamănă cel mai mult cu ganglionul simpatic, dar include un spectru de tumori cu grade variate de diferenţiere neurală, de la cele nediferenţiate cu celule mici rotunde la cele cu celule mature ganglionare (ganglioneuroblastom sau ganglioneurom). Tumora se poate diferenţia parţial în rozete, pseudorozete, ganglioni maturi, celule enterocromafinice imature. Deşi histologic similar cu feocromocitomul, neuroblastomul este histologic distinct [2].

Caracteristicile genetice cu cea mai mare importanţă prognostică şi decizională sunt amplificarea protooncogenei N-myc şi hperdiploidia conţinutului ADN [3].

Diagnostic

Examen clinic

NBL poate mima diferite semne şi simptome, uneori dificil de diagnosticat. Mai mult de 70% din neuroblastoame se dezvoltă în abdomen, fie în glandele suprarenale (40%) fie în ganglionii simpatici retroperitoneali. Trebuie avută în vedere şi posibilitatea localizării unui nefroblastom în sediu extrarenal (inghinal, regiunea suprapubiană, pelvis sau retroperitoneu) ca o expresie a transformării maligne a reziduurilor ţesutului metanefretic în aceste sedii.

- Tumora primară este frecvent voluminoasă, de consistenţă fermă, localizată lateral de linia mediană, cauzează disconfort abdominal, dar poate fi dificil de palpat, particular la copilul necooperant.
- Ocazional, poate apare durerea abdominală, mai ales prin hemoragie intratumorală după un traumatism.
- Se poate remarca prezenţa unui varicocel homolateral neoplaziei (datorat compresiei venei spermatice) sau a unei circulaţii colaterale de tip cavo-cav.
- Boala metastatică la momentul diagnosticului este foarte rară şi constă mai ales din prezenţa unei adenopatii supraclaviculare [4].

Investigaţii paraclinice

- Radiografia abdominală pe gol pune în evidenţă calcificări intratumorale; totuşi, în unele cazuri cu hemoragie subcapsulară, se poate întalni aspectul de „coajă de ou".
- Radiografia toracică este recomandată pentru a identifica metastazele pulmonare, (prezente în 10% din cazuri) rolul CT rămânand controversat în acest scop.
- Echografia abdominală poate pune în evidenţă tumora primară.
- Examenul computer tomografic (CT) abdominal este obligator pentru stadializare.
- Examenul imagistic în rezonanţă magnetică (IRM) oferă informaţii mai detaliate asupra rapoartelor neoplaziei cu structurile anatomice limitrofe, în special cu cele neurovasculare.

- În prezenţa unei mase tumorale voluminoase retroperitoneale, pentru care nu există un diagnostic imagistic concludent, va fi luată în consideraţie puncţia-biopsie sub control echografic sau CT.
- Examinarea citogenetică (amplificarea N-myc) urmăreşte încadrarea prognostică a tumorii.
- Tulburări de coagulare sunt semnalate uneori datorită prezenţei unui sindrom von Willebrand prin reducerea nivelului factorului von Willebrand şi factorului VIII, prelungirea timpului de sângerare, descreşterea cofactorului la ristocetină.
- Dozarea urinară a acidului vanil mandelic (AVM) se utilizează ca măsură indirectă a dopamin-hidroxilazei; absenţa enzimei poate avea o semnificaţie prognostică negativă [5].

Stadializare

Există mai multe sisteme de stadilizare utilizate actual în neuroblastoame, dintre care mai utilizate sunt cel al lui Evans (St. Jude Children's Cancer Study Group, CCSG) şi cel al Pediatric Oncology Group (POG) (5,6).

Tabel 1. Sistemul de stadializare CCSG

Stadiul I	tumoră limitată la organul sau structura de origine
Stadiul II	tumoră ce se extinde în contiguitate dincolo de organul/ structura de origine fără a depăşi linia mediană. - afectare ganglionară homolaterală posibilă.
– *Stadiul IIA*	tumoră localizată, fără posibilitatea exciziei complete - ganglioni reprezentativi ipsilaterali neaderenţi, negativi la microscopie.
– *Stadiul IIB*	tumoră localizată, cu/ fără excizie completă. - ganglioni ipsilaterali neaderenţi pozitivi; ganglionii controlaterali, deşi măriţi, trebuie să fie negativi la microscopie.
Stadiul III	tumoră extinsă în contiguitate, depăşind linia mediană. - ganglionii regionali pot fi afectaţi bilateral.
Stadiul IV	diseminări la distanţă (schelet, organe parenchimatoase, ţesuturi moi, grupe ganglionare la distanţă (a se vedea stadiul IV S).
Stadiul IVS	pacienţi coniderați anterior ca fiind în stadiul I sau II, ce prezintă boală la distanţă, localizată la unul sau mai multe din următoarele sedii: ficat, piele, măduvă osoasă (fără evidenţă radiologică de metastaze osoase, la examinări scheletice complete periodice).

Prognostic

Neuroblastomul este cunoscut ca având un spectru vast de evoluţie clinică, variind de la boala agresivă la maturarea spontană şi chiar regresie. Mecanismele biologice responsabile pentru acest comportament rămân neclare.

Comportamentul clinic al neuroblastomului la copiii cu vârste < 1 an este semnificativ diferit de cel al copiilor cu vârste mai mari, care prezintă un prognostic mai bun.

Un număr de parametri clinici, morfologici, biochimici şi genetici sunt consideraţi de uz prognostic şi pot influenţa alegerea tratamentului optim [8]:

- *Clinici*: vârsta, stadiul bolii şi localizarea tumorală
- *Morfologici:* histologia de NBL diferenţiat (prognostic mai favorabil)
- *Biochimici:* nivelele metaboliţilor catecolaminelor
  - acid vanilmandelic (VMA)
  - acidhomovanilic (HVA)
- Biologici:
  - amplificarea N-myc

- cromogranina A
- factorul de creştere neurotrofinic (NGF)
- neuropeptidul Y etc.

Principii de tratament

În ultimii ani, tratamentul NBL a suferit o evoluţie rapidă prin identificarea grupelor de risc, pe baza cărora sunt determinate tratamentul şi prognosticul.

Vârsta, stadiul tumoral şi caracteristicile genetice sunt cei mai importanţi determinanţi ai grupului de risc, iar amplificarea oncogenei N-myc este utilizată pentru stratificarea terapiei la copii cu boală localizată şi la cei cu vârste < 1an.

Tratamentul loco-regional: Chirurgia

Intervenţia chirurgicală poate prezenta în cazul NBL un rol atât diagnostic, cât şi terapeutic.

- În cazul tumorilor localizate, chirurgia reprezintă un tratament cu intenţie curativă, care în funcţie de sediu, dimensiune, prezenţa capsulei tumorale, serveşte la disocierea între masa tumorală şi structurile limitrofe [9].

Tratmentul sistemic: Chimioterapia

NBL a demonstrat responsivitate la mai mulţi agenţi chimioterapici.

- Prima asociaţie de citostatice utilizată cuprindea: ciclofosfamid, vincristin, doxorubicin, cu sau fără dacarbazină.
- Asociaţiile de generaţia II includ un derivat de platină (cisplatin sau carboplatin) şi o epipodofilotoxină (etoposid sau teniposid), permiţând creşterea semnificativă a ratei răspunsurilor clinice.

Dozele convenţionale de chimioterapie prezintă un impact asupra ratelor de vindecare numai pentru NBL localizat sau local avansat (stadiul III), sau la vârste < 1 an.

Terapia agresivă multimodală (doxorubicin, ciclofosfamid, etoposid, cisplatin, în asociere cu rezecţia chirurgicală şi transplantul de măduvă) a ameliorat supravieţuirea în stadiile III şi IV de boală.

- Protocoalele mai frecvent utilizate la pacienţii cu *factori de risc favorabili* sunt: ciclofosfamid şi doxorubicin, cisplatin şi teniposid/ etoposid sau ciclofosfamid.
- La pacienţii din grupele *cu factori de risc nefavorabili* se preferă protocoale de tip CAV, EP sau asociaţii mai complexe (nitrogen muştar, doxorubicin, dacarbazină, cisplatin, vincristin). Se va lua în consideraţie CHT cu doze înalte (*high-dose*) urmată de transplant de măduvă hematopoietică.

Terapia *high-dose* a cunoscut progrese importante prin ameliorarea tehnicilor de crioprezervare de măduvă osoasă, a precursorilor hematopoietici circulanţi şi a disponibilităţii factorilor de creştere hematopoietici. Primul citostatic utilizat în doze mieloablative în anii '60 a fost melfalan, ulterior administrându-se asociaţii de 2 sau mai multe citostatice la care s-a adăugat sau nu RT corporală totală (*total body iradiation*, *TBI*), urmată de transplant de măduvă osoasă autolog sau alogenic. Transplantul de măduvă osoasă alogenic a fost recent abandonat, după ce studiile întreprinse de *European Bone Marrow Transplant Registry* (EBMTR) au demonstrat un rezultat terapeutic mai bun după transplantul autolog, cu efecte secundare mai reduse şi efecte de boală grefă-contra-gazdă (*graft-versus-host*) practic nule.

Tratamentul sistemic:

Agenţii de diferenţiere

- Acidul 13-cis retinoic a demonstrat in vitro activitate antiproliferativă pe liniile de NBL prin inducerea maturizării celulare, reducerea proliferării şi diminuarea expresiei N-*myc*.
- Studiile clinice cu acid 13-cis retinoic la pacienţii cu NBL par să acrediteze ideea conform căreia controlul bolii poate fi obţinut mai curând în prezenţa bolii minime reziduale.
- Actual, există studii în curs cu Acid 9-cis retinoic, derivatul sintetic hidroxifenil-retinoid (HPR), ce ar putea avea o toleranţă mai bună.

Strategie terapeutică

Neuroblastomul de risc redus *(low risk)*

- Pacienţii în stadiul I cu hiperdiploidie, dar fără amplificare N-*myc*, pot fi trataţi prin rezecţie chirurgicală singură.

Neuroblastomul de risc intermediar

- Pacienţii în stadiul II, sau III fără amplificare N-myc, pot fi trataţi fie prin chirurgie singură, fie prin biopsie urmată de chimioterapie şi intervenţie de tip *second-look*.

Neuroblastomul de risc crescut *(high risk)* şi foarte crescut *(very high risk)*

- Pacienţii în stadiul IV diagnosticaţi în primul an de viaţă, sau pacienţii cu stadii IIB, III sau IVS şi amplificare N-myc vor fi trataţi cu chimioterapie (ciclofosfamid, cisplatin, doxorubicin, etoposid, vincristin), intervenţie de tip *second-look*, RT pe sediile de boală reziduală.
- Ulterior se recomandă o consolidare cu chimioterapie mieloablativă şi/sau iradiere corporală totală (TBI), urmată de transplant de celule stem periferice. Terapia cu doze foarte mari (megaterapia) determină rezultate mai bune decât terapia de menţinere în neuroblastoamele de risc crescut [15].
- Terapia ţintită radioimună cu ^{131}I-MIBG, terapiile biologice cu acid retinoic sau anticorpi monoclonali anti-Gd2 au demonstrat, în unele studii-pilot, rate de răspuns între 10 şi 57% în boala minimă reziduală [13].
- Recent, s-a apreciat că grupul de copii cu neuroblastom metastatic cu vârste < 1 an, ale căror tumori regresează spontan, nu necesită tratament, ci numai o supraveghere atentă (stadiu IVS).

Boala recidivată

Pentru categoriile de risc scăzut/ intermediar de NBL sunt disponibile terapii de salvare eficace; pacienţii cu NBL de risc crescut cu boală primar refractară sau care dezvoltă boală progresivă rămân însă o problemă semnificativă din punct de vedere terapeutic.

Se vor evalua atent: răspunsul prealabil la tratament, statusul de performanţă, funcţia actuală de organ în funcţie de toxicitate şi sediile de recidivă pentru a determina dacă terapia poate fi eficace şi mai puţin toxică.

- Deşi nu este clar stabilită o terapie curativă, sunt testaţi mai mulţi agenţi terapeutici (ifosfamid, carboplatin, etoposid (ICE); topotecan, irinotecan, ciclofosfamid în doze reduse etc.). De exemplu, cisplatin-teniposid este un regim de CHT eficace, deşi rezultatele generale rămân extrem de nefavorabile [15].
- Ocazional, pacienţii pot prezenta un răspuns excelent la prima linie de CHT, ceea ce permite administrarea unei a doua linii de CHT *high-dose* cu autogrefă de măduvă.
- O strategie recentă constă în administrarea unui regim pregătitor de CHT moderat mielosupresivă, care să faciliteze toleranţa celulelor *stem* ale donorului [11].
- În curs de testare este terapia cu anticorpul monoclonal anti-GD2 şi ^{131}I-MIBG, ce poate determina unele răspunsuri tranzitorii în boala recidivată.
- RT creşte rata locală a răspunsurilor complete şi reduce recidiva ulterioară [15].

BIBLIOGRAFIE

1. Dome JS, Galindo CR, Spunt SL, et al. Pediatric solid tumors. In: Abeloff MD, ed. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2004: 2661-2723.
2. Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2177-81.
3. Fossarti-Bellani F, Massimino M, Ferrari A, et al. Neoplasie solide dell'infanzia. In: Bonadonna G, ed. *Medicina oncologica*. 7ma ed. Milano: Masson, 2003:1177-1242.
4. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:933-970.
5. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. Internaţional criteria for diagnosis, staging, and response to treatment în patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6(12):1874-1881.
6. Castleberry RP, Shuster JJ, Smith EI. The Pediatric Oncology Group experience with the internaţional staging system criteria for neuroblastoma. Member Institutions of the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2378-2381.

7. Hayes FA, Green A, Hustu HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. *J Pediatrics* 1983;102(1):59-62.
8. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, et al. *Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history*. *J Pediatr Surg* 1993;28(9):1168-1174.
9. Miron I. *Neuroblastomul*. In: Miron L, Miron I, eds. *Chimioterapia cancerului*. Iaşi: Kolos 2005:825-835.
10. Pearson DJA, Peinkerton R. Neuroblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric oncology*. 3rd ed. Londra: Arnold 2004:415-433.
11. Strunk CJ, Alexander SW. Solid tumors of childhood. In: Chang AE, ed. *Oncology - an evidence based approach*. New York, Springer 2006:1125-1129.
12. Sadick V, Burchill S. Neuroblastoma. In: Culliane C, Burchill SA, Squire JA, eds. *Molecular biology and pathology of pediatric cancer*. Londra: Oxford Universitary Press 2003:155-170
13. Ebb DH, Green DM, Schamberger RC, et al. Solid tumors of childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer - principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins, 2005:1904-1908.
14. Alter JL. Neuroblastoma. In: Beherman K, Stanton J, eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2137-2140.
15. Matthay K. Neuroblastoma. In: Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K, eds. *Evidence-based pediatric oncology*. 2nd ed. Oxford: BMJ Books Blackwell Publishing, 2007:93-114.

X.8.1. PUNCȚIA MEDULARĂ

INGRITH MIRON, ȘTEFANA MARIA MOISĂ

Examenul măduvei osoase are o importanţă critică în studiul şi managementul bolilor hematologice. Măduva poate fi obţinută fără un disconfort sau un risc semnificativ pentru pacient şi este uşor de procesat pentru examinare.

La naştere toate oasele conţin măduvă hematopoietică. Celulele adipoase încep să o înlocuiască în extremităţi în anii 5-7 de viaţă, iar la maturitate măduva se mai găseşte doar la nivelul scheletului axial şi la porţiunile proximale ale extremităţilor. Măduva grasă are un aspect galben, în timp ce cea hematopoietică este roşie. Totusi, şi măduva roşie conţine celule adipoase şi uneori aglomerări grase sunt vizibile în aspiratul celular. Din punct de vedere histologic, măduva galbenă constă aproape în întregime din celule adipoase şi ţesut de susţinere, în timp ce cea roşie conţine o abundenţa de celule hematopoietice împreună cu adipocite şi ţesut de susţinere.

Măduva umple spaţiile dintre trabeculele osoase din cavitatea medulară. Este moale şi friabilă, putând fi aspirată sau biopsiată pe ac.

Biopsia pe ac

Este făcută de obicei cu acul Jamshidi (Fig. 1) sau cu acul Vim-Silverman modificat de Westerman-Jensen. Cu aceste ace se face biopsia la nivelul spinei iliace posterosuperioare (Fig. 2), cu pacientul în decubit lateral. Se impune respectarea asepsiei şi antisepsiei şi administrarea unui anestezic local adecvat.

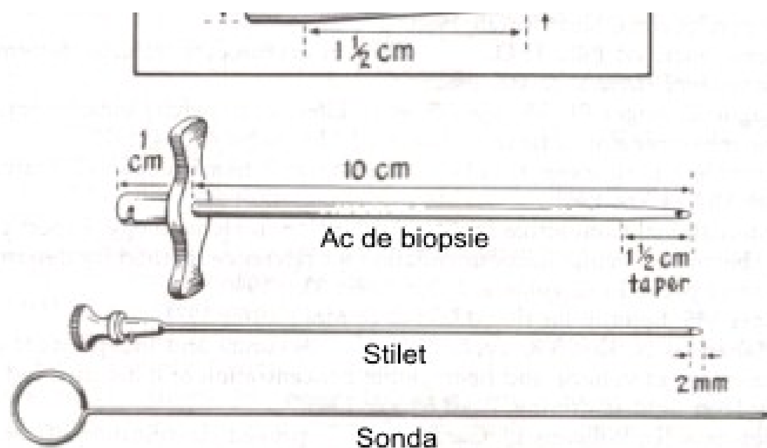


Fig. 1. Instrumentul Jamshidi; adaptat după Jamshidi şi Swaim

Instrumentul Jamshidi constă într-un ac cilindric cu diametrul constant cu excepţia porţiunii distale care se termină cu un vârf ascuţit şi tăios. Stiletul se intoduce în teacă, se fixează la extremitatea proximală a acului şi se extinde cu 2 mm dincolo de capătul acului.

După ce se face anestezia pielii şi a periostului la locul biopsiei, se face o incizie a pielii de 3 mm şi acul, cu obturatorul ataşat, este introdus în incizia din piele şi prin ţesutul subcutanat, până la cortexul osului. Acul este direcţionat spre spina iliacă anterosuperioară şi împins printr-o miscare rotativă. Penetrarea cortexului se simte ca o scădere a rezistenţei la înaintarea acului. Obturatorul se îndeparteazӑ în acest moment şi acul înaintează încet cu mişcări alternative de rotaţie în sensul acelor de ceasornic şi în sens invers. După ce osul a fost suficient penetrat (până la 3 cm), acul este rotit de

câteva ori în axul său şi retras 2-3 mm. Apoi acul se introduce din nou la adâncimea anterioară sub un unghi uşor diferit, cu atenţie să nu fie îndoit, apoi acul se roteşte de câteva ori, pentru a elibera specimenul de eventualele ataşamente din cavitatea medulară. Apoi acul se retrage încet, folosind aceeaşi mişcare rotativă ca la introducerea lui. Măduva dinăuntrul lui este scoasă prin introducerea probei prin extremitatea proximală a acului, cu extragerea specimenului prin vârful acestuia. Se pot face preparate-mulaj sau lame înainte de fixarea specimenului în soluţie Zenker 95 % + 5 % acid acetic glacial sau formalină tamponată neutră. Prin această tehnică se obţin specimene bioptice de bună calitate, de accea fiind larg folosită. Biopsia medulară se face înainte de a încerca un aspirat medular pentru a evita hemoragia şi distrugerea arhitecturii măduvei la locul de puncţie.

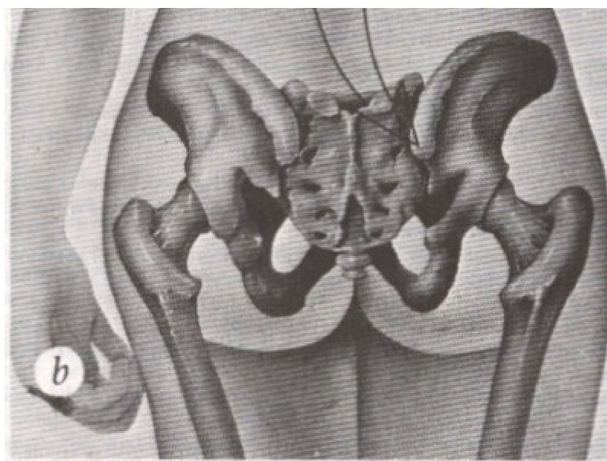


Fig. 2. Locul de puncţie medulară. Adaptat dupa Ellis, Jensen şi Westerman

Prepararea lamelor

Măduva aspirată este descarcată pe o lama separată. Lamele vor fi preparate într-o manieră asemănătoare cu cele de sânge. Obiectivul este acela de a obţine straturi subţiri de conţinut medular etalate pe lama, şi de obicei rezultatele sunt optime dacă se prepară rapid şi cu o minimă manipulare a specimenului. Sângele în exces poate fi aspirat înapoi în siringă sau aruncat prin înclinarea lamei. O parte din produsul obţinut va fi transferat pe altă lamă folosind colţul unei alte lame sau unei lamele. Alte lame pot fi preparate prim aspirarea produsului de biopsie într-o pipetă capilară şi etalarea lui. Unii hematologi recomandă ca măduva să fie aspirată într-o siringă spălată cu soluţie sterilă de heparină pentru a evita aglomerarea particulelor componente. Heparinarea aspiratului nu este necesară dacă se lucrează rapid.

Este util să se prepare o lamă cu strat gros de conţinut medular prin descărcarea a 1 – 2 picături de aspirat pe o lamă, care apoi se acoperă cu o altă lamă. Se presează uşor cele 2 lame pentru a elimina majoritatea sângelui, apoi lamele se despart prin tragere longitudinală. Aceste preparate pot conţine un număr mare de celule sparte dacă se aplică o presiune prea mare, dar ele sunt foarte folositoare pentru aprecierea celularităţii maduvei şi a cantităţii de hemosiderină prezentă.

Examinarea lamei cu preparat medular

Lamele colorate printr-o tehnică policromă (de obicei Wright sau Wright-Giemsa) sunt întâi examinate pentru a detecta prezenţa particulelor medulare. Acestea apar ca regiuni cu margini neregulate, de culoare albastră, stropite cu negru, sau purpurii, care contrastează cu zonele violet sau roz acre reprezintă eritrocitele colorate. Lama trebuie examinată cu un obiectiv de putere mică pentru a

putea descrie cantităţile de adipocite şi de celule hematopoietice, numărul de megakariocite şi celularitatea medulară în general, precum şi pentru a detecta prezenţa osteoclaştilor sau osteoblaştilor, grupurilor de celule maligne, foliculilor limfatici şi granuloamelor. Se va folosi un obiectiv cu putere mare pentru a studia anomaliile.

Megakariocitele sunt celule mari (3-150 µm), cu nuclei lobaţi neregulat, închişi la culoare. Citoplasma este albastră şi celulele mai mature conţin multiple granulaţii roşii. Aproximativ jumătate din megakariocite trebuie să aibă trombocite adiacente periferiei lor.

Celulele mastocitare sunt recunoscute prin conţinutul lor de granule albastru-închis care acoperă în general toată citoplasma şi pot ascunde şi o parte din nucleu. Celulele sunt rotunde, localizate frecvent de-a lungul vaselor de sânge. Nucleul deseori nu poate fi văzut, dar el este rotund sau ovalar, cu un pattern vezicular al cromatinei.

Osteoclaştii şi osteoblaştii sunt rari şi sunt mai frecvenţi la specimenele obţinute de la copii şi de la adulţi cu reacţii osteoblastice date de tumori sau hiperparatiroidism. Osteoclastele sunt celule mari, putând avea un diametru de mai mult de 100 µm. Ele conţin mulţi nuclei, care au o cromatină fină şi conţin nucleoli. Citoplasma variază de la slab bazofilă la intens acidofilă datorită conţinutului de granule acidofile.

Osteoblastele sunt, de obicei, celule ovale cu diametrul de până la 30 µm. De obicei se întâlnesc grupate. Nucleul este în majoritatea cazurilor excentric şi relativ mic. Pattern-ul cromatinei este uniform şi există unul sau trei nucleoli. Citoplasma este albastru-deschis şi poate conţine câteva granulaţii roşii.

Rezultatele obţinute trebuie raportate la medulograma normală (tabel I).

Tabel I. Valorile normale ale diverselor serii medulare (medulograma normală)

Mieloblasti	—	—	—	1.2 (0-3)	0.4 (0-1)	1.3 (0-3)	2 (0.3-5)
Promielocite	0.79 ± 0.91	0.76 ± 0.65	0.64 ± 0.59	1.8 (0-4)	1.4 (0-3)	—	5 (1-8)
Mielocite	3.95 ± 2.93	2.50 ± 1.48	2.49 ± 1.39	16.5 (8-25)	4.2 (0-12)	8.9 (3-15)	—
Neutrofile							12 (5-19)
Eozinofile							1.5 (0.5-3)
Bazofile							0.3 (0-0.5)
Metamielocite	19.37 ± 4.84	11.34 ± 3.59	12.42 ± 4.15	23 (14-34)	6.5 (3-10)	8.8 (4-15)	22 (13-22)
Segmentate							
Neutrofile	7.37 ± 4.64	3.64 ± 2.97	6.31 ± 3.91	12.9 (4.5-29)	15 (5-25)	18.5 (0-32)	20 (7-30)
Eozinofile	2.70 ± 1.27	2.61 ± 1.40	2.70 ± 2.16	—	2 (0-4)	1.9 (0-6)	2 (0.5-4)
Bazofile	0.12 ± 0.20	0.07 ± 0.16	0.10 ± 0.12	—	0.2 (0-5)	0.2 (0-1)	0.2 (0-0.7)
Limfocite	14.42 ± 5.54	47.05 ± 9.24	43.55 ± 8.56	16 (5-36)	14 (3-25)	16.2 (8-26)	10 (3-17)
Monocite	0.88 ± 0.85	1.01 ± 0.89	2.12 ± 1.59	—	2 (0-4)	2.4 (0-6)	—
Plasmocite	0.00 ± 0.02	0.02 ± 0.06	0.06 ± 0.08	—	—	0.3 (0-1.5)	0.4 (0-2)
Proeritroblasti	0.02 ± 0.06	0.10 ± 0.14	0.08 ± 0.13	0.5 (0-1.5)	0.2 (0-1)	—	4 (1-8)
Eritroblasti						9.5 (2-18)	18 (7-32)
Bazofile	0.24 ± 0.25	0.34 ± 0.33	0.50 ± 0.34	1.7 (0-5)	2 (0-4)		
Policromatofile	13.06 ± 6.78	6.90 ± 4.45	6.97 ± 3.56	18 (5-34)	6 (4-8)		
Ortocromatofile	0.09 ± 0.73	0.54 ± 1.88	0.44 ± 0.49	2.7 (0-8)	3 (1-5)		
Megacariocite	0.06 ± 0.15	0.05 ± 0.09	0.07 ± 0.12	—	—	1-38/50	—
Celule tranzitionale	1.18 ± 1.13	1.95 ± 0.94	1.99 ± 1.00	—	—	—	—
Celule distruse	5.79 ± 2.78	5.50 ± 2.46	5.05 ± 2.15	—	19 (10-30)	7.9 (2-16)	—

Este important şi aspectul microscopic al fiecărui tip celular în parte, care trebuie comparat cu imaginile normale şi patologice.

Modificări stromale

Necroza medulară se poate produce în multe boli, mai ales în siclemie şi în procese neoplazice care includ măduva. Aspiratele de măduvă necrozată, colorate, conţin celule cu margini fluu şi cu nuclei intens bazofilici înconjuraţi de material acidofil. Se observă pierderea arhitecturii normale medulare, margini celulare nedistincte, pe un fundal de material eozinofil amorf. În această boală se observă în sânge eritrocite nucleate şi leucocite imature. Aproape toţi pacienţii sunt anemici şi trombocitopenici.

Pacienţii cu pierderi masive în greutate pot avea o transformare gelatinoasă a măduvei, caracterizată prin material extracelular amorf, atrofie a adipocitelor şi hipoplazie medulară. Modificările sunt reversibile.

Numărătoarea celulelor medulare

Lamele trebuie examinate la obiectivul cu imersie pentru a determina tipurile celulare prezente. Se numără 300 – 500 celule nucleate pentru a obţine o numărătoare corectă şi un raport corect între granulocite şi eritrocite (aceştia fiind parametri utili pentru evaluarea stării măduvei). Valorile normale sunt exemplificate în tabel.

Celulele nucleate din măduva normală sunt granulocite mature şi precursorii lor, precursori eritroizi, limfocite în diferite stadii de dezvoltare, plasmocite, monocite, macrofage (histiocite), celule reticulare, megakariocite şi mastocite.

X.8.2. PUNCŢIA LOMBARĂ

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

LCR este un ultrafiltrat al plasmei prin plexurile coroide şi unele portiuni din ependimul ventricular. Procesul de formare a LCR nu este un simplu proces fizic de filtrare la nivelul barierei hemato-encefalice, ci implică şi procese biochimice active de secreţie şi reabsorbţie la nivelul celulelor plexului coroid. Homeostazia chimică a LCR este realizată prin interacţiunea tuturor factorilor amintiţi: ultrafiltrare, secreţie şi absorbţie activă, circulaţia în spaţiul subarahnoidian.

LCR se obţine prin puncţia lombară (metoda uzuală), suboccipitală (de preferat în hipertensiunea intracraniană), ventriculară (în neurochirurgie) sau combinată (în caz de blocaj arahnoidian), folosind acul de puncţie lombară (Fig. 3).

Puncţia lombară se realizează cu pacientul în poziţie şezândă sau în decubit lateral. Se extrag 10-20 ml lichid, se apreciază tensiunea lui (normal aproximativ 130 mm apă) şi culoarea lui (normal limpede, incolor).

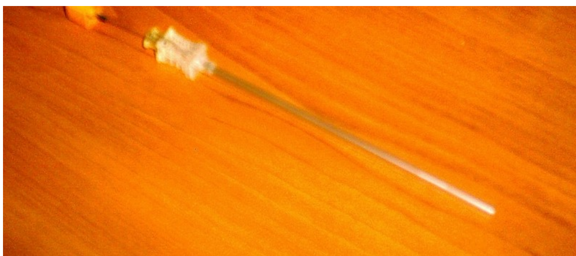


Fig. 3. Acul de puncţie lombară

Înainte de executarea puncţiei se aseptizează pielea pacientului şi mâinile operatorului. Se palpează apofizele spinoase ale vertebrelor lombare L4 şi L5 şi se execută puncţia în spaţiul dintre ele. Penetrarea durei mater va fi simţită ca o scădere a rezistenţei la înaintare şi în acest moment pe acul de puncţie va începe să se scurgă LCR.

Datele privind compoziţia chimică şi proprietăţile fizice ale LCR sunt redate în tabelul II.

Puncţia lombară este contraindicată la copiii cu hipertensiune intracraniană (edem papilar), precum şi în coagulopatiile (hemofilii) netratate. Puncţia nu trebuie făcută într-o regiune unde există o infecţie cutanată. În mod normal, înainte de puncţie copilul trebuie sedat.

Tabel II. Proprietăţile fizice şi compoziţia chimică a LCR şi plasmei

	Componenţi	**LCR**	**Plasmă (valoarea medie)**
1.Proprietăţi fizice	Culoare	Clar ca apa	Galbena
	Volum (ml)	100-200	3000
	Producţie zilnică (ml)	Cca 700	-
	Greutate specifică	1,004-1,009	1,024-1,028
	pH	7,4-7,5	7,45-7,5
	presiune: copii	5-10	-
	adulţi	7-20	-
2.celule	număr celule/mm^3	0-24	-
3. compoziţie chimică (mg/100ml)	proteine totale	20-40	6500
	albumină	13-15	4000
	globulinăă	4-9	2500
	fibrinogen	0	200
	azot neproteic	11-20	25
	azot amino-acidic	1,6-2,7	4,4
	azot ureic	7,5-15	12
	acid uric	0,5-2,6	4
	amoniac	1	0,8
	creatinină	1-1,5	1
	glucoză	45-80	70
	colesterol	0,06-0,5	200
	bilirubină	0,2	0,8
	calciu	4,1-5,9	10
	fosfor anorganic	1,3-1,5	3,5
	sodiu	129-153	145
	potasiu	2,06-3,86	4
	clor	120-130	104
	lactat-dehidrogenază	1,6-18,4	90
	transaminază glutamicoxalacetică	1,9-12,9	14

BIBLIOGRAFIE

1. Stefana Moisa. Teza de Doctorat, 2009:255-263
2. Harrison Principiile Medicinei Interne, Ed. Teora, 2001: 2830-2838
3. http://www.pediatriccareonline.org/pco/ub/view/Pediatric-Drug-Lookup/153930/0/normal_laboratory_values_for_children

XI.1. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

ALINA-COSTINA LUCA, C. IORDACHE

Definiţie. Date generale.

RAA este o sechelă tardivă a infecţiilor căilor respiratorii superioare cu streptococ β-hemolitic grupa A, inflamaţie mediată prin mecanisme imunologice complexe umorale şi celulare incomplet elucidate favorizată de o predispoziţie genetică; este o boală inflamatorie difuză a ţesutului conjunctiv evoluând la nivelul cordului, vaselor sangvine, articulaţiilor, sistemului nervos central şi a ţesutului subcutanat.

RAA este o boala acută, febrilă, autolimitantă; (însă cardita poate lăsa sechele valvulare permanente); recurenţele apar după o nouă infecţie streptococică netratată, mimează forma clinică a atacului iniţial, iar la bolnavii cu cardită există riscul de constituire a unei valvulopatii cronice.

Epidemiologie

Epidemiologia RAA este în mod esenţial corelată cu epidemiologia infecţiilor streptococ β-hemolitic grup A a căilor aeriene superioare.

Se apreciază ca 2-3% din pacienţii cu faringită streptococică netratată şi inadecvat tratată vor dezvolta un atac acut de RAA. Frecvenţa carditei este invers proporţională cu vârsta apărând în cea mai mare proporţie (chiar peste 90%) între 5-15 ani după care scade la 15% între 16-30 ani şi chiar la 5-6% peste vârsta de 31 ani.



Grupul de populaţie cel mai afectat de un atac acut de RAA este între 5-15 ani cu un vârf de incidenţă între 6-8 ani; grupa de vârstă sub 4 ani este mai rar afectată dar poate fi totuşi afectată. Nu există diferenţe în funcţie de sex, doar coreea şi stenoza mitrală apar mai frecvent la sexul feminin, iar insuficienţa aortică este mai frecventă la sexul masculin.

Fig. 1. Faringita streptococică

RAA apare în aceeaşi perioadă a anului ca şi faringita streptococică, adică iarna şi primăvara (anotimp de altfel, cu incidenţă maximă).

Factorii geografici şi socio-economici influenţează apariţia RAA, prevalenţa mare a bolii este asociată cu zona temperată şi cu condiţiile precare din mediul rural sau suburban (cămine de copii, familii numeroase, şcoli, cazărmi, cămine de nefamilişti).

Frecvenţa mare a RAA este condiţionată de virulenţa germenilor, persistenţa lor în căile aerine supe-rioare şi răspunsul imun al gazdei. Streptococul se transmite de la o persoană la alta prin picăturile de salivă produse de tuse şi strănut.

Răspândirea streptococului β-hemolitic în populaţie se face de la bolnavii netrataţi sau inadecvat trataţi precum şi de la persoane sănătoase purtătoare nazal sau faringian al acestei bacterii;

poate fi precedat de infecţii cu streptococ β-hemolitic grup A care produc endotoxine precum scarlatina sau sindromul şocului septic, infecţiei cutanate cu streptococ precum impetigo.

Între 1985-1989 a apărut în SUA o recrudescenţă a RAA care s-ar datora pe de o parte infecţiei cu suşe mucoide de streptococ β-hemolitic grup A (M3, M18), pe de altă parte datorită factorilor favorizanţi ce au intervenit în ultimii ani (familii numeroase, creşterea numărului imigranţilor, etc) precum şi datorită relaxării programelor de profilaxie şi terapie cu antibiotice.

Etiologie

Streptococii sunt coci gram-pozitiv. Streptococul piogen din grupul A are peste 80 tipuri serologice (în funcţie de proteina M cu specificitate de tip) dintre care tipurile M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 sunt suşe reumatogene caracterizate printr-o virulenţă deosebită, rezistente la fagocitoliză.

Streptococii din grupul A au echipament de patogenitate complet, mai importante fiind: hemolizinele: streptolizina O (antigenică) şi streptokinaza, hialuronidaza, nicotinadenildinucleaza (NAD-aza), dezoxiribonucleaza (DN-aze).

Patogenie

Streptococii atacă celulele epiteliale ale tractului respirator superior şi produce o baterie de enzime care invadează ţesuturile. După o incubaţie de 2-4 zile organismul răspunde printr-o inflamaţie acută ce dă în următoarele 3-5 zile disfagie, febră, cefalee, stare generală alterată şi creşterea leucocitelor.

RAA este consecinţa unei infecţii streptococice imunogene şi a unui răspuns imun umoral şi celular incomplet elucidat, favorizat de o predispoziţie genetică; leziunile exudative sunt produse prin mecanisme umorale anticorpice, iar leziunile granulomatoase prin reacţii imune mediate celular.

Între infecţia streptococică faringiană şi atacul acut de reumatism există o perioadă de latenţă în cursul căreia lipsesc orice semne sau simptome de boală; deşi streptococii pot fi prezenţi în faringe şi în perioada de latenţă, nu există argumente că aceştia contribuie direct la apariţia leziunilor inflamatorii.

Infecţia cu streptotcoc din grupul A determină leziuni inflamatorii reumatismale:

1) Prin stimularea antigenică realizată de infecţia streptococică faringiană se produce o reacţie hiperimună (celulară şi umorală) cu formarea de anticorpi antistreptococici, cu rol îndoielnic în determinarea leziunilor reumatismale.

2) Rol important în producerea RAA şi a carditei îl au reacţiile imune încrucişate între antigenele streptococice şi componentele colagenului.

Proteina M asociată şi unele complexe polizaharidice din membrana protoplasmatică streptococice sunt asemănă-toare cu constituienţii sarcole-mei, sarcoplasmei şi discurilor intercalare miocardice şi induc formarea de autoanticorpi ce reacţionează încrucişat cu membrana sarcolemei miocar-dice. Membrana celulară strep-tococică constituie antigene polizaharidice prezente în glicoproteinele endocardului valvular, lichidului sinovial, cartilagii, tegumente, creier.

Anticorpii antipolizahariici reacţionează încrucişat cu glicoproteinele cardiace care conţin un grup terminal de N-acetilglucosamină, asemănător glicoproteinelor streptococice şi determină anticorpi anti-endocardici; titruri ridicate ale acestor anticorpi persistă în sânge numai la bolnavii care dezvoltă o valvulopatie reumatismală. În coreea Sydenham au fost identificaţi, în ser, anticorpi anticitoplasmă neuronală localizaţi în nucleii caudali şi subtalamici.

3) Leziunile inflamatorii reumatismale determină modificări antigenice miocardice care vor duce la apariţia anticorpilor antimiocardici la 80% din bolnavii cu cardită.

4) Dovezile de activare a imunităţii mediate celular în producerea şi persistenţa leziunilor din RAA (nodul Aschof) sunt reprezentate de creşterea nivelului seric al citokinelor (IL1, IL2), neopterina, receptori serici solubili pentru TNFα.

Predispoziţia genetică este sugerată de agregarea familială.

Anatomie patologică

În perioada de cronicizare, valvele sunt insuficiente sau stenozate, îngroşate şi deformate; este mai afectat cordul stâng. La nivelul articulaţiilor se întâlnesc leziuni de tip sinovită care se vindecă fără sechele, iar vasculita reumatică se află la originea eritemului marginat sau afectării nervoase din coree.

Histologic în RAA nodulii Aschoff (granulom perivascular cu o zonă de necroză fibrinoidă situată central, înconjurată de o „rozetă" cu celule mononucleare (limfocite, plasmocite, macrofage, fibroblaste) şi celule gigante multinucleate, celule Aschoff şi celule cu nuclei alungiţi realizând aspectul de ochi de bufniţă sau miocite Amicicov sunt considerate specifici.

Nodulii Aschoff se găsesc în pericard, regiunile peri-vasculare ale miocardului şi în endocard.

După o perioadă de evoluţie celulele se răresc iar granulomul este invadat de fibre de colagen şi reticulină constituindu-se cicatricile fibroase.

În pericardele exudatele fibrinoase şi serofibrinoase pot produce aspectul de pericardită „bread and butter".

Tablou clinic

Anamneza trebuie sa precizeze:

- o suferinţă a căilor aerine superioare cu 1-5 săptămâni înaintea debutului RAA; 70% din copii şi adolescenţi işi amintesc acest amănunt;

- alte semne prezente ale debutului: febră, rash, cefalee, epistaxis, fatigabilitate, paloare. Mai pot fi evidenţiate durerea toracică cu ortopnee sau durerea abdominală şi vărsături;

- importante sunt evidenţierea semnelor de RAA şi anume: dureri articulare migratorii, noduli subcutanaţi, iritabilitate şi tulburări ale atenţiei şi modificări ale personalităţii, disfuncţie motorie;

- la pacienţii cu RAA, riscul de recurenţă:
  - este mai mare când apare sub 5 ani de la episodul iniţial;
  - este cu atât mai mare cu cât copilul este mai tânăr în momentul episodului iniţial;
  - în general atacul recurent este similar cu atacul iniţial (în schimb afectarea cardiacă creşte cu fiecare atac de RAA).

Examen clinic

Manifestările clinice sunt variabile în funcţie de vârsta copilului în momentul îmbolnăvirii şi de amploarea afectării diferitelor structuri.

RAA debutează fie brusc, fie insidios după o perioadă de latenţă de 1-5 săptămâni de la o infecţie faringiană cu streptococ β-hemolitic grup A; sunt prezente febră, dureri articulare, epistaxis, dureri abdominale (frecvente la copil) localizate în abdomenul inferior (existând posibilitatea unei confuzii cu apendicita).

Perioada de stare se caracterizează:

- printr-o serie de manifestări generale: febră, astenie, fatigabilitate, paloare, transpiraţii, epistaxis;

- manifestări majore: cardită, mono sau poliartrită, coree, eritem marginat, noduli subcutanaţi;

- manifestări minore: RAA în antecedente sau boală de cord reumatismală, febră, altralgii , creşterea reactanţilor de fază acută (VSH, proteina C reactivă, leucocitoză) şi prelungirea intervalului P-R pe EKG.

- dovada infecţiei streptococice în antecedente: ASLO crescut sau alţi anticorpi antistreptococici, culturi faringiene pozitive pentru streptococ β-hemolitic grup A, scarlatină recentă.

Criteriile majore sunt cele mai specifice.

Cardita se întâlneşte la 40-50% din pacienţii cu RAA, riscul afectării cardiace în cursul primului atac acut de RAA este predeterminat, absenţa afectării cardiace la primul atac excluzând aproape această determinare în cursul recurenţelor ulterioare. În schimb atacurile recurente de RAA necontrolate de măsuri profilactice eficiente conduc la creşterea afectării cardiace în special la nivelul valvei mitrale (valva cea mai afectată) sau a valvei aortice. Manifestările clinice sunt variabile în funcţie de structura cardiacă afectată.

Miocardita reumatismală se manifestă prin tahicardie, aritmii, cardiomegalie şi insuficienţă cardiacă.

Cardiomegalia este produsă de dilataţia cordului şi în special a atriului stâng constituind un semn fidel de RAA. Insuficienţa cardiacă congestivă apare mai frecvent în cursul recurenţelor de RAA, în special dacă este prezentă cardita în timpul episodului iniţial. Endocardita reumatismală se manifestă prin următoarele semne: alterarea zgomotelor inimii (iniţial asurzirea zgomotului I la mitrală apoi întărirea acestuia care devine sec şi dur), apariţia unor sufluri noi şi/sau schimbarea caracterelor unor sufluri preexistente.

Structurile cordului afectate sunt în ordinea frecvenţei: miocardul , endocardul, pericardul, izolate sau chiar asociate (pancardită).

Cardita reumatică - clasificare funcţie de severitate:

- **cardită uşoară** care se caracterizează prin: cord cu volum normal, tahicardie, absenţa semnelor periferice de insuficienţă cardică, suflu sistolic apical sub 3/6 şi/sau diastolic la bază sub 2/6, absenţa semnelor periferice de insuficienţă aortică. Sechelele valvulare sunt posibile în 30% din cazuri.

- **cardita medie** asociază cord cu volum moderat marit, fără semne de insuficienţă cardiacă, semiolo-gie stetacustică intensă ce persistă după episodul acut traducând o „regurgitare” importantă (mitrală sau aortică). Sechelele valvulare definitive sunt prezente la 50% dintre cazuri.

- **cardita severă** se întâlneşte din ce în ce mai rar şi se caraterizează prin: cardiomegalie importantă persistentă (la care contribuie şi epanşamentul pericardic), semne de insuficientă cardiacă de la debut, sufluri intense, persistente (insuficienţă mitrală, aortică sau mitroaortică).

Poliartrita

Este criteriul cel mai confuz şi probabil cel care dă cele mai multe erori de diagnostic din toate celelalte manifestări clinice ale RAA.

Sunt afectate mai multe articulaţii mari (genunchi, glezne, coate, pumni, umeri) şi mai rar articulaţiile mici (de la mâini, intervertebrale, sternoclaviculare şi temporomandibulare, bazin); afectarea este asimetrică şi migratorie (trece de la o articulaţie la alta). Afectarea articulară este autolimitată: durata afectării unei articulaţii nu depăşeşte 3-4 zile, iar simptomatologia articulară durează 3-4 săptămâni pentru ca în final vindecarea să se producă spontan cu restitutio ad integrum.

Artrita este influenţată de tratamentul antiinflamator (aspirină sau corticosteroizi) care însă nu trebuie aplicat până nu vom avea siguranţa diagnosticului.

Coreea Sydenham („dansul” Sf. Vitus) survine la sexul feminin prepurbetar, uneori unilateral tardiv după o infecţie streptococică (2-6 luni) când atât manifestările clinice cât şi investigaţiile paraclinice de RAA s-au normalizat , s-ar datora inflamaţiei nucleilor bazali şi/sau cerebeloşi.

Coreea se manifestă prin mişcări involuntare, hipotonie generalizată şi labilitate emoţională.

Manifestările coreei sunt autolimitate, se remit în câteva săptămâni şi numai uneori pot dura luni-ani de zile; se vindecă fără sechele neurologice şi pot apare recidive, mai ales cu ocazia unei sarcini.

Mişcările involuntare sunt fără scop, necoordonate, localizate la faţă: grimase, tulburări de vorbire (sacadată, întreruptă brusc în cursul frazei), miscări involunate ale extremităţilor ce duc la dificultate de a se îmbrăca sau de a se încălţa, sau de mânca; obţinerea unor specimene de scris în succesiune evidenţiază o alterare treptată a graficii. Mişcările involuntare sunt exacerbate de stres, diminuate în reapaos şi dispar în somn.

Se asociază hipotonie generalizată ce va duce la dificultăţi în menţinerea poziţiei de ortostatism, mers dificil, săltăreţ.

Labilitatea emoţională duce la crize nejustificate de râs, plâns sau tulburări de somn.

Nodulii subcutanati

Apar mai frecvent şi însoţesc formele de RAA cu cardită severă. Apar sub forma unor elemente roşii, rotunde, dure de 0,5-2 cm, localizate pe suprafeţele osoase de la mâini şi picioare, apar rar, la

câteva săptămâni de la debutul RAA. Au o evoluţie de la câteva zile la câteva săptămâni. Se vindecă rapid fără sechele.



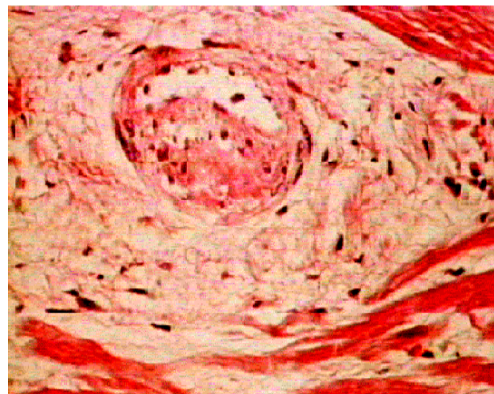


Fig. 2. Nodul subcutanat- macroscopic **Fig. 3. Nodul subcutanat-microscopic**

Eritemul marginat

Este singurul rash macular ce apare infrecvent în RAA, pe părţile acoperite ale corpului (respectând faţa şi zonele distale), apare mai frecvent la pacienţii cu cardită cronică. Are o evoluţie tranzitorie, de ore, zile sau săptămâni şi poate recidiva. La presiune dispare, zona centrală se albeşte rămânând vizibil doar „eritemul marginat" (inelar).



Fig. 4. Eritem marginat

Criteriile minore clinice sunt:

- prezenţa în antecedentele pacientului a RAA sau boală de cord reumatismala;
- artralgii;
- febră.

Artralgiiile sunt prezente constând din disconfort la nivelul diferitelor articulaţii în mişcare sau la examenul clinic; au caracter migrator şi lipseşte tetrada specifică artritei (roşeaţă, căldură, durere, tumefacţie).

Febra în RAA este întâlnită constant şi are aspecte variate (de la subfebrilitate prelungită la hiperpirexie); în absenţa tratamentului evoluează timp de 7-10 zile apoi cedează spontan, însă are o sensibilitate deosebită la agenţi antiinflamatori (semn caracteristic al bolii).

Când sunt interesate noi articulaţii sau organe (cord, pleură, pulmon) apar noi ascensiuni febrile.

Criteriile minore de laborator includ:

- creşterea reactanţilor de faza acută:

- VSH (crecută la debutul bolii, scade treptat după instituirea terapiei antiinflamatorii şi creşte brusc în „rebound-ul” apărut după întreruperea tratatmentului);

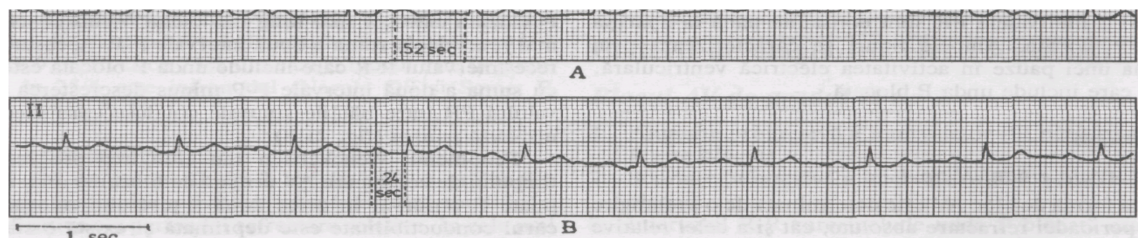
- creşterea proteinei C-reactive în episoadele acute este superioară VSH-ului în aprecierea evoluţiei bolii

Pentru susţinerea diagnosticului mai este necesară dovada infecţiei streptococice în antecedente prin:

- izolarea streptococului β-hemolitic grup A din faringe sau nas sau alte coabilităţi;
- istoric recent de scarlatină;
- creşterea semnificativă a anticorpilor îndreptate împotriva antigenelor extrace-lulare strepto-cocice.

Electrocardiograma evidenţiază:

- diferite grade de blocuri incomplete (gr. I, II şi cu grad înalt).



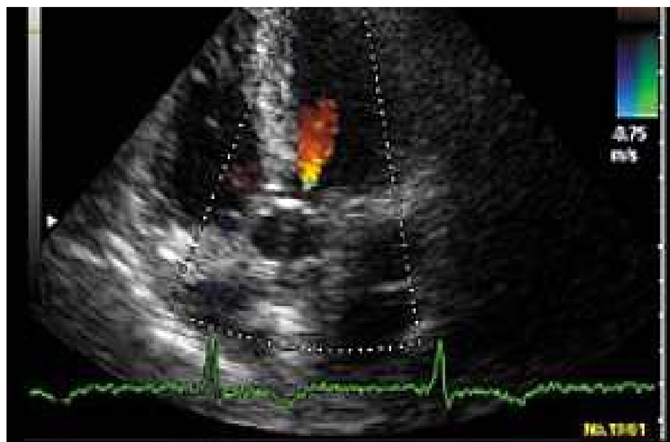
- denivelările segmentului ST şi aplatizarea sau negativarea undei T arată prezenţa pericarditei sau miocarditei în RAA:
- în pericardită apare supradenivelarea segmentului ST.
- în miocardite apare subdenivelarea segmentului ST.

Radiografia toracică

-evidenţiază modificări ale siluetei cardiace prin valvulopatii, apariţia cardiomegaliei; mai pot fi prezente mişcări cardiace reduse ca amplitutdine (sugerând o micardită sau pericardită). Pot fi evidenţiate semne pulmonare de insuficienţă cardică, pneumonie, pleurezie.

Ecocardiograma

Este o metodă valoroasă de diagnostic fiind inclusă ca un criteriu ajutător.



La primul atac de RAA sunt evidente dilataţii atriale, îngroşarea cuspelor, rupturi cordaje sau disfuncţii ale muşchilor papilari.

În faza cronică a RAA leziunile distructive sunt cele mai frecvente:

- în eco-2D, parasternal ax lung se întâlneşte o apoziţie a cuspelor valvei mitrale în timpul sistolei;

- în eco-2D apical 4 camere Doppler color este evidenţiată o regurgitare mitrală importantă (1);

- la fel se evidenţiază fluxul de regurgitare aortică (2) (Doppler color) precum şi hipertrofia şi dilatarea VS în eco-2D, apical 4 camere;

Mai semnificativ este echo-2D la un pacient cu stenoză mitrală (3) fiind evidenţiate îngroşarea cuspelor valvei mitrale cu separare redusă a acestora în diastolă.

Diagnosticul RAA (Criterii Jones)

Diagnosticul de RAA este susţinut în prezenţa a două criterii majore sau unul major şi două minore la care se adaugă ca obligatoriu dovada infecţiei streptococice în antecedente. Astăzi sunt acceptate şi argumentele ecocardiografice pentru pericardită, valvulite subclinice sau cardite precoce.

Criteriile Jones de confirmare a diagnosticului de RAA se aplică doar la primul puseu şi nu în cazul recurenţelor. De asemenea criteriile Jones nu pot fi folosite în coreea pură, cardita indolentă precum şi în caz de recurenţă a unui puseu acut de RAA la un bolnav cu sechele valvulare.

Criterii majore	Criterii minore	Dovada infecţiei streptococice în anatecedente
- cardita; - pericardita; - coree; - noduli subcutanaţi; - eritem marginal.	1.clinice - febră; - artralgii; - RAA în antecedente sau boală de cord reumatismală 2.Laborator: - reactanţi de fază acută: VSH, CRP - prelungirea intervalului PR pe EKG	- culturi pozitive sau test rapid pentru antigen streptococic; - nivel crescut al anti-corpilor impotriva anti-genelor extracelulare streptococice

Diagnostic diferential al RAA

Se face cu:

- boli care se însoţesc de cardită: miocardită (virală, bacteriană, parazitară, cu rickettsii sau mycoplasme), pericardite (virală, tuberculoasă, colagenoze sau infecţii cu rickettsii sau mycoplasme), endocardite, boala Kawasaki, prolapsul de valvă mitrală, boli congenitale cardiace, valvulopatii cronice reumatismale, boli de colagen;

- boli care se însoţesc de artrită: artrita poststreptococică reactivă, boala serului, artrita septică (exemplu: gonococică), boala Lyme, artrită reumatoidă, epifizitotibială anterioară (boala Osgood-Schlatter);

- afecţiuni neurologice însoţite de coree: coreo-atetoza congenitală, tumori cerebrale, coree Huntington, intoxicaţia cu fenotiazidă;

- afecţiuni hematologice cu implicare articulară: leucemie acută (la debut), anemia falciformă, boala Hodgkin.

Tratament RAA

Tratament profilactic

Profilaxia primară a RAA şi carditei are ca prim obiectiv depistarea infecţiei căilor aeriene superioare cu streptococ β-hemolitic grup A. Al doilea obiectiv este tratarea precoce, corectă şi sistematic a oricareia angine după vârsta de 3 ani Gl – 4 ani.

Pot fi folosite:

- Penicilina G cristalină 50.000-100.000 UI/kgc/zi în 4 prize timp de 7-10 zile; riscul recurenţei faringitei cu streptococ grup A este mai scăzut când penicilina este administrată parenteral (sugerează documente ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii)

- Penicilina V – 50.000-100.000 UI/kgc/zi la 12 ore timp de 7-10zile;

- se acceptă ca variantă corectă administrarea de benzatinpenicilină la începutul îmbolnăvirii: 600.000 UI la copii cu greutate sub 30 kg şi 1.200.000 UI la copii cu greutatea peste 30 kg; administrarea se face la interval de 7-21-30 zile (în funcţie de preparatul administrat);

- pentru subiecţii alergici la penicilină, următoarea optiune este eritromicina 40mg/kg/zi la fiecare 12 ore timp de 10 zile. Cefalosporinele orale constituie o alternativă acceptată.

Problema complianţei bolnavului şi a familiei este serioasă deoarece după 2-3 zile, bolnavul devine asimptomatic şi nu va mai accepta continuarea tratamentului

Profilaxia secundara

Se adresează foştilor bolnavi, după primul puseu de RAA (inclusiv cazurilor de coree pură) şi are ca scop prevenirea recurenţelor. Profilaxia secundară se face cu antibioterapie antistreptococica: benzatin-penicilina G administrată lunar (sau la 3 săptămâni) pe cale intramusculară în doză de 600.000 UI dacă greutatea copilului este sub 30 kg şi 1.200.000 UI dacă greutatea copilului depaşeşte 30 kg.

Varianta terapeutică cu penicilină V administrată pe cale orală este nedureroasă însă incovinientul este ca pare mai puţin eficientă şi presupune o bună complianţă din partea bolnavului şi a familiei; se administrează în doză de 400.000 Ui/zi repartizată în 2 prize.

În caz de alergie la penicilină se recomandă eritromicina în doză de 200-250 mg per os la fiecare 12 ore.

Profilaxia secundară se începe în ziua a XI-a, la sfârşitul antibioterapiei curative şi este continuată în mod diferenţiat:

- în absenţa sechelelor cardiace durata antibioterapiei profilactice este de cel puţin 5 ani (cunoscut fiind faptul că recurenţa este frecventă în primii 5 ani de la puseul acut) de la ultimul puseu acut preferabil până la 21 ani (încât să cuprindă toată durata copilăriei şi adolescenţei); cât timp bolnavul continuă să se afle în contact cu colectivităţi de copii cu mare risc de infecţie streptococică (şcolari, personal medical, cadre didactice) profilaxia nu trebuie întreruptă;

- pacienţii cu sechele cardiace sau la cei cu risc de infecţii recurente cu streptococ β-hemolitic grup A durata profilaxiei se va prelungi toată viaţa până la 40 ani. Chiar şi după înlocuirea unei valve mitrale afectate se va face profilaxia RAA.

Profilaxia endocarditei infectioase

Se va face, independent de profilaxia secundară, foştilor bolnavi de RAA cu sechele valvulare; aceasta se face conform îndrumărilor terapeutice emise de Asociaţia Americană de Cardiologie şi Societatea Europeană de Cardiologie.

Tratamentul curativ

Are trei obiective majore şi anume:

- tratamentul infecţiei cu streptococ β-hemolitic grup A (urmat de profilaxia aplicată tuturor foştilor bolnavi de RAA).

- tratamentul antiinflamator cu diferiţi agenţi pentru a controla manifestările clinice ale bolii;

- alte tratamente complementare inclusiv managementul insuficienţei cardiace congestive, dacă aceasta apare.

Tratamentul antiinfectios

Toţi pacienţii cu RAA trebuie să facă o cură de penicilină G injectabil timp de 10 zile pentru eradicarea streptococilor β-hemolitici (chiar în absenţa unor culturi faringiene pozitive deoarece microbul poate persista în criptele amigdaliene). Se va administra 50000-100000 UI/kgc/zi, doza zilnică fiind divizată în patru prize la interval de 6 ore. Terapia injectabilă cu penicilină G timp de 10 zile a fost înlocuită de benzatinpenicilină doză unică de 600000 UI la bolnavi având sub 30 kg şi o doză de 1200000 UI la bolnavi având peste 30 kg. Pentru copii cu alergie la penicilină se recomandă eritromicină în doză de 40 mg/kg/zi la interval de 6 ore timp de zece zile sau claritromicină 10-15 mg/kg/zi la 12 ore interval timp de zece zile.

De asemenea pot fi folosite cefalosporine de generaţia I timp de 10 zile; atenţie că mai mult de 15% din pacienţii alergici la penicilină sunt, de asemenea, alergici şi la cefalosporine.

Nu trebuie folosite tetraciclinele sau sulfamidele în terapia antistreptococică deoarece există suşe de streptococ rezistente la aceste medicamente.

Mulţi autori atrag atenţia asupra faptului că nu trebuie să se ajungă la „nevroza streptococului" întreţinută iatrogen.

Tratamentul antiinflamator

Constă în administrarea de salicilaţi şi steroizi. Această medicaţie va fi întârziată până la confirmarea diagnosticului deoarece ele pot masca artrita şi cardita; dacă durerile articulare sau alte semne trebuie tratate se va administra codeină sau alte medicamente similare care nu interferă cu semnele clinice şi paraclinice ale bolii.

Aspirina (acidul acetilsalicilic) este preferată în formele de RAA cu afectare articulară sau la bolnavii fără sechele valvulare (la care riscul afectării cardiace este minim). Medicamentul reduce toate manifestările RAA cu excepţia coreei şi răspunsul se observă imediat după 24-36 ore de terapie.

De asemenea se recomandă aspirina şi în de RAA cu cardite uşoare (6 săptămâni) sau moderate (cardita medie) care nu asociază insuficienţă cardiacă congestivă.

Se administrează în doză de 80-100 mg/kg/zi oral divizat în 4-6 doze în aşa fel încât să se menţină un nivel al salicilemiei de 20-25 mcg/dl pentru a influenţa favorabil toate semnele de boală şi pentru ca reactanţii de fază acută să revină la normal. De asemenea aspirina se recomandă după 2-3 săptămâni de terapie antistreptococică pentru continuarea tratamenului antiinflamator prin înlocirea prednisonului cu aspirină.

Durata administrării aspirinei la doze antiinflamatorii este de 6-8 săptămâni.

Deoarece dozele antiinflamatorii de aspirină pot da afectări ale funcţiei hepatice şi gastrointestinale se impune ajustarea periodică a dozelor, de la caz la caz. Tot la doze terapeutice pot apare ca efecte secundare tinitus-ul şi afectarea parţială şi temporară a auzului; de asemenea poate da hiperpnee determinată de stimularea centrală a respiraţiei şi urmată de alcaloză. Dacă manifestările toxice ale aspirinei (oricare ar fi ele) împiedică administrarea unor doze ce să atingă nivelul terapeutic se găseşte ca alternativă terapeutică administrarea corticoizilor.

Corticoizii

Sunt indicaţi pentru tratamentul cazurilor de RAA cu insuficienţă cardică şi alte manifestări ale carditei severe. Doza zilnică de prednison este de 2 mg/kg/zi divizată în 2-3 prize timp de 2-3 săptămâni pentru a se obţine controlul clinic şi de laborator al activităţii bolii. După aceste 2-4 săptămâni de terapie steroidă tratamentul antiinflamator se face prin înlocuirea prednisonului cu aspirină la începutul ultimei săptămâni de corticoterapie pentru a preveni rebound-ul (ce poate aparea la câteva zile de la întreruperea tratamentului cu prednison; apar manifestări clinice şi reactanţii devin pozitivi).

Tratament complementar

Tratamentul complementar vizează în principal insuficienţa cardiacă din puseul de RAA când concomitent cu corticoterapia vor fi administrate digoxin şi diuretice pentru reducerea postsarcinii.

Diureticele sunt folosite mai frecvent în asociere cu digoxinul în insuficienţa cardică congestivă; mai folosite sunt furosemidul (1-2 mg/kg/ doză pe cale orală / intravenoasă / intramusculară în 2-3 prize) şi spironolactonă (2-4 mg/kg/zi pe cale orală divizată în 2 prize).

Digitalicele se administrează dozarea electroliţilor şi corectarea anomaliilor serice de potasiu.

Doza totală de încărcare este de 20-30mcg/kg pe cale orală, va fi repartizată 50% pentru administrarea iniţială urmată de 25% din doză după 8 respectiv 16 ore (de la doza iniţială).

La copil mare, adolescent şi adult doza totală de încărcare este de 1,25-1,5 mg pe cale orală şi menţinearea ca tratament de întreţinere a dozei de 0,25-0,5 mg pe cale orală.

Nivelul terapeutic al digoxinei este prezent când este de 1,5-2 ng/mL.

Alţi agenţi care reduc postsarina, în special insuficienţa mitrală şi aortică sunt captoprilul (0,1-0,5 mg/kg/zi pe cale orală divizat în trei prize; în mod normal 1-2 mg/kg/zi pe cale orală divizat în trei

prize) şi nitroprusiatul. Începerea acestei terapii se va face cu atenţie folosind iniţial doze test şi făcând corecţia unei eventuale hipovolemii.

Tratamentul coreei la copil se face cu acid valproic (15-20 mg/kg/zi), carbamazepină, diazepam (în doze nesedative) precum şi blocanţidopaminergici (haloperidol sau pimozide).

Complicatiile RAA

- complicaţii cardiace (inflamţie valvulară dând insuficienţe şi/sau stenoze valvulare);
- endocardită şi/sau miocardită;
- pericardita care apare mai rar;
- aritmii tranzitorii, edem pulmonar, embolii pulmonare recurente, formarea de trombi şi embolii sistemice.

Prognostic

Cardita reumatismală se vindecă la 80% din pacienţi după o perioadă de 12 săptămâni rămânând ca restul de 20% să se vindece până la 15 săptămâni, respectând tratamentul şi pricipiile profilaxiei.

Evoluție

Puseul acut de RAA este autolimitat şi se vindecă după o perioadă de aproximativ 6-12 săptămâni; la formele cu cardită severă, activitatea reumatică se poate prelungi până la 6 luni constituind formele cronice de RAA.

Evoluţia bolii este marcată de rebound (reapariţia fenomenelor la întreruperea precoce a tratamentului antiinflamator) şi recurenţe (condiţionate de reinfecţia faringiană cu streptococ a fostului bolnav de RAA).

Riscul recurenţelor este mai mare la bolnavii cu afecatare cardiacă; în timp ce la copii cu cardită reumatismală şi cardiomegalie riscul recurenţelor este de aproximativ 25%, iar la bolnavii fără cardită este de sub 10%. Riscul recurenţelor creşte odată cu creşterea numărului de recăderi în antecedente.

Fiecare recurenţă are un efect aditiv asupra leziunilor valvulare constituite.

XI.2. ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ

C. AILIOAIE

INTRODUCERE

Reumatologia pediatrică ocupă o mică parte din practica de zi cu zi a medicului de familie, în acelaşi timp şi o mică parte, dar semnificativă, din munca ortopedului pediatru [1].

Dar, artrita juvenilă ridică medicului pediatru probleme deosebite în stabilirea diagnosticului pozitiv şi conduita terapeutică, pentru că nu se cunoaşte etiologia, patogenia este încă neclară, iar obiectivele tratamentului sunt de cele mai multe ori dificil de realizat pentru copiii şi adolescenţii bolnavi.

Artrita este un termen generic folosit pentru a descrie un număr de peste 100 de afecţiuni din patologia adultului şi câteva zeci din perioada copilăriei, cunoscute sub numele de boli reumatismale, inclusiv artrita reumatoidă a adultului, osteoartrita, guta, artrita juvenilă idiopatică, lupusul eritematos sistemic, dermatomiozita, fibromialgia, etc.[2,3]

Boli la fel de variate precum: artrita reumatoidă, scleroza multiplă, astmul bronşic, psoriazisul, colita ulceroasă, boala Crohn etc. sunt clasificate astăzi ca bolile inflamatorii mediate imun [4].

Bolile inflamatorii mediate imun (BIMI) reprezintă un termen relativ nou folosit pentru a descrie din punct de vedere clinic un ansamblu de condiţii diferite care împărtăşesc în comun aceleaşi căi inflamatorii [5].

Multe dintre aceste boli au factori şi co-factori similari precipitanţi din mediul înconjurător [agenţi infecţioşi, stresul, traumatismele fizice şi psihice etc.] pe un teren genetic predispozant şi căi comune de activare a citokinelor.

Este demonstrat faptul că cele mai multe dintre aceste boli, răspund la tratamentul cu corticosteroizi şi agenţi imunosupresori, iar pacienţii cu afectare sistemică multiplă sau cu boli co-existente, răspund la tratamentul sistemic, acordat iniţial numai pentru o singură boală, de unde rezultă conceptul actual precum "Toate boli inflamatorii mediate imun sunt, de fapt, una".

Poliartrita reumatoidă este prototipul de BIMI, fiind cea mai comună formă de artrită cronică inflamatorie a adultului, care afectează mai mult de 1,3 milioane de americani (aproximativ 75 la sută sunt femei). Această boală se manifestă în special la persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 şi 50 de ani, dar la copil poate să apară oricând începând cu vârsta de 6 luni.

BIMI au tendinţa să afecteze în perioada copilăriei anumite grupe de vârstă şi anume: în perioada neonatală, manifestările sunt mult mai rare precum lupusul neonatal sau CINCA - sindromul cronic, neurologic, cutanat şi articular infantil, boală inflamatorie sistemică gravă; la grupa de vârstă sub 4 ani, vom regăsi artrită cronică juvenilă formă oligoarticulară, artrita psoriazică juvenilă şi boala Kawasaki; între vârsta de 7-9 ani, perioada copilăriei mijlocii, sunt semnalate mai frecvent formele poliarticulare de artrită şi spondilita anchilozantă [6, 7, 8].

În copilăria târzie şi adolescenţă, apar mai frecvent următoarele boli inflamatorii mediate imun: artrita în raport cu entezita, lupusul eritematos sistemic şi sindromul durerii miofasciale (fibromialgia) care afectează în mod egal atât băieţii cât şi fetele [9].

Un studiu publicat recent arată că în Statele Unite, aproape 50 de milioane de adulţi şi peste 300.000 de copii sunt în evidenţă cu artrită cronică şi alte boli inflamatorie mediate imun [10].

În raportul prezentat Dr. John H. Klippel pe data de 8 Oct. 2010, în Atalanta, Canada, ca răspuns la solicitarea Centrului pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) din USA, cu privire la problema morbidităţii şi mortalităţii, se afirmă faptul că artrita cronică este cea mai frecventă, costisitoare şi devastatoare boală.

Numărul de adulţi cu artrită reumatoidă a crescut începând cu anul 2005, cu aproape un milion în fiecare an, cu un impact deosebit asupra economiei naţionale. Totodată, se mai arăta că în anul 2010, artrita a afectat activităţile de zi cu zi a peste 21 de milioane de persoane active, adică 9,4% din populaţia totală adultă din USA.

Un alt aspect interesant care s-a discutat a fost acela al analizei relaţiei dintre indicele de masă corporală şi artrită, când s-a evidenţiat faptul că 29,6% dintre adulţi obezi (unul din trei), 19,8% dintre adulţi supraponderali (unul din cinci) şi 16,9% dintre adulţi subponderali (unul din şase) suferă de artrită.

Concluziile finale ale raportului au arătat că în perioada anilor 2007-2009 un procent de 22% (50 de milioane de persoane) din populaţie adultă a SUA sufereau de artrită şi se preconiză că la acest ritm în anul 2030 se va ajunge la o cifră de 67 milioane de americani care vor suferi de această boală [11].

Un alt raport prezentat în cadrul celei de A 74-a Întrunire Anuală a Colegiului American de Reumatologie arăta că bolile reumatismale sunt cele mai frecvente cauze de limitare a activităţilor fizice, depăşind cu mult bolile de inimă, cancerul sau diabetul zaharat. Peste 40% dintre americani au limitări cotidiene în procesul muncii induse de artrită şi peste 60% din persoanele cu poliartrită reumatoidă se află în imposibilitatea de a munci după 10 ani de la debutul bolii [10].

Dacă ne referim la patologia copilului şi adolescentului, Artrită juvenilă idiopatică, reprezintă una dintre cele mai frecvente boli reumatismale, depăşind cu mult cazurile de reumatismul articular acut, atât prin incidenţă, prevalenţă cât şi prin durerea cronică şi invaliditatea locomotorie şi oculară [12,13].

Studiile publicate anterior anilor '80 menţionau că pacienţii cu această boală cronică pot depăşi artrita şi se vor vindeca la pubertate [14].

Studiile actuale publicate de Colegiul American de Reumatologie, arată că peste 50% din copiii cu artrita juvenilă factor reumatoid pozitiv vor intra la maturitate cu artrită activă şi alte manifestări cum ar fi de exemplu uveita cronică [12].

Într-un studiu publicat de Reiff pe un lot de 984 copii cu Artrită reumatoidă juvenilă supravegheiaţi timp de 20,5 ani s-a semnalat faptul că: 47% din cazuri aveau încă artrită activă, 46% prezentau dificultăţi loco-motorii şi 22% suferiseră deja o intervenţie de corecţie chirurgicală [15].

Cercetarea evoluţiei pe termen lung a artritei juvenile a arătat că între 25% şi 50% dintre copii cu artrită cronică au avut nevoie de intervenţii chirurgicale majore, inclusiv înlocuirea unor articulaţii mari cum ar fi genunchiul sau şoldul, iar un procent situate între 30% şi 40% din pacienţi aveau dizabilităţi semnificative cu o rată crescută a şomajului la vârsta adultului tânăr [16].

Un procent ridicat de pacienţii prezintă durere reumatismală cronică asociată diformităţilor şi distrucţiilor articulare, tulburărilor de creştere localizate sau generalizate, retardul în dezvoltarea staturo-ponderală şi maturarea sexuală, osteoporoză, infecţii recurente şi reacţii adverse farmacologice, care vor duce la agravarea stării de sănătate sau dificultăţi în viaţa de zi cu zi [17].

DEFINIŢIE

Artrita Idiopatică Juvenilă (AIJ) cuprinde un grup heterogen de boli cu debut în copilărie, care afectează structura ţesutului conjunctiv, manifestându-se printr-o sinovită cronică şi/sau simptome sistemice extraarticulare.

În anul 1997, în ideea uniformizării terminologiei de definire a grupelor omogene de pacienţi şi pentru a putea să se realizeze mai uşor studii fiziopatologice, imunogenetice şi terapeutice, Reuniunea Ligii Internaţionale a Asociaţiei pentru Reumatologie (ILAR) de la Durban a propus criterii precise pentru diferitele categorii de reumatisme inflamatorii, sub denumirea de Artrită Idiopatică Juvenilă.

AIJ se referă la bolnavii cu vârsta sub 16 ani care prezintă artrită sau durere la palpare sau mişcare persistente la una sau la mai multe articulaţii, pentru cel puţin 6 săptămâni şi la care bolile inflamatorii acute, infecţioase şi neoplazice au fost eliminate.

Terminologia adoptată este realistă, ţine cont de istoria naturală a bolii, de markerii biologici cât şi de asocierile genetice.

AIJ este cel mai comun tip de artrită cu durere cronică care afectează una sau mai multe articulaţii ale corpului în asociere sau nu cu manifestări extraarticulare.

Durerea persistentă din AIJ ocupă un loc deosebit în patologia copilului şi adolescentului, iar experienţele nociceptive survenite în perioada copilăriei pot influenţa uneori dramatic, arhitectura şi/sau organizarea cerebrală finală pe căi încă necunoscute.

Efectele cumulative ale durerii cronice reumatismale din artrita activă cresc riscul distrucţiilor articulare şi limitărilor funcţionale, constituind un pattern de durere periferică şi centrală persistentă şi în afara puseului inflamator la adult [18].

EPIDEMIOLOGIE

AIJ este cea mai frecventă boală reumatismală din patologia pediatrică, depăşind cu mult cazurile de reumatism articular acut. Frecvenţa cu care apare nu este cunoscută cu exactitate.

În SUA, anual, apar între 5 şi 18 de cazuri noi la fiecare 100.000 de copii; prevalenţa globală este egală cu aproximativ 30 – 150 de cazuri la 100.000 de copii pe an.

Pe baza studiilor europene, incidenţa este estimată între 5 şi 22 cazuri la 100.000 de copii pe an (1/10.000 de copii pe an), şi prevalenţa este de 20 la 150 cazuri la 100.000 de copii (1 din 1000 copii) [19, 20, 21, 22].

Totuşi, adevărata frecvenţă a bolii nu este bine cunoscută pentru că raportările diferă după autori şi de la o ţară la alta.

Cele mai multe date statistice raportează vârsta de 6 ani ca medie la debutul bolii cu două vârfuri de maximă incidenţă: între 1 – 4 ani şi mai importantă, prepubertară, între 9 – 14 ani, pe un fond relativ omogen al incidenţei cuprinse între vârsta de 6 luni şi 16 ani.

Toate statisticile raportează afectarea predominantă a sexului feminin, cu specificarea expresă că totuşi, distribuţia diferă în funcţie de formele de exprimare clinică la debut. În formele sistemice, vârsta la debut este situată, în general, între 3-5 ani, afectând egal sexul feminin şi cel masculin.

Artritele juvenile cu debut oligoarticular sunt întâlnite mai frecvent la copilul de sex feminin cu un raport de 4/1 faţă de sexul masculin. În cazurile care asociază uveita, raportul poate ajunge până la 5/1 – 6/1.

Formele de AIJ cu debut precoce şi cu anticorpi antinucleari (AcAN) pozitivi afectează în special copilul de sex feminin cu vârsta sub 5 ani (2/3 sub 3 ani), au FR negativ şi risc crescut de iridociclită cronică. La copiii cu debut de AIJ poliarticulară, raportul pe sexe a fost de 3/1 în favoarea sexului feminin.

Aproximativ 20% din poliartritele cu factor reumatoid negativ debutează precoce, la sexul feminin, cu AcAN pozitivi şi risc crescut de iridociclită acută, dar acestea nu sunt reţinute drept criterii absolute pentru boală.

ETIOLOGIE

Etiologia bolii, în sensul determinării agentului cauzal al inflamaţiei articulare cronice cu durere şi manifestări sistemice este încă ne precizată.

Ca şi în cazul altor boli cronice reumatismale sau ne reumatismale, etiologia este probabil multi-factorială, situaţie în care factorii de mediu interacţionează pe un teren genetic predispozant.

Aşadar, la ora actuală se consideră că din punct de vedere al factorilor determinanţi sunt implicate două mari grupuri genetici şi de mediu.

Rolul factorilor genetici

Susceptibilitatea genetică este argumentată de studiile familiale în corelaţie cu determinarea antigenelor de histocompatibilitate; boala se asociază cu antigenele Complexului Major de Histocompatibilitate (CHM) clasa II şi prezintă un risc de apariţie de 4 ori mai mare la cei cu o specificitate serologică DR4.

În formele de AIJ oligoarticulare cu debut tardiv şi entezită în raport cu artrita, numeroase cercetări notează prevalenţa de până la 42% a moleculei HLA-B27.

Formele poliarticulare cu factor reumatoid pozitiv şi debut tardiv, asemănătoare din punct de vedere clinic poliartritei reumatoide a adultului, au o identitate genetică prin frecvenţa crescută a moleculei HLA - DR4 faţă de populaţia martor, sănătoasă.

Rolul factorilor de mediu

Rolul posibil al infecţiei în determinarea AIJ are ca suport observaţiile prin care artrita se întâlneşte, în general, la copiii care au mecanisme de apărare deficitare sau imunodeficienţe, cum ar fi: hipogamaglobulinemia, deficienţa selectivă de IgA, IgG sau ale fracţiunii C_2 a complementului.

Dintre factorii de mediu, cei mai importanţi sunt cei infecţioşi. Faptul că unii bolnavi cu oligoartrită şi uveită - posedă anticorpi la peptidoglicanii bacterieni, sugerează posibilitatea rolului cauzal al infecţiilor bacteriene.

Etiologia virală a fost şi este amplu discutată. Cu toate acestea, metodele moderne de studiu prin microscopie electronică nu au fost capabile să identifice virusuri lente sau noncitopatice; nici metodele de cultivare sau hibridare ale ADN-ului sau ale ARN-ului nu au dat răspunsul aşteptat.

În ultimul timp se discută rolul pe care l-ar juca proteinele de şoc termic şi superantigenele, în mecanismul de producere a bolii.

Artrita juvenilă a fost descrisă de unii părinţi sau cadre medicale ca urmând unor traumatisme fizice minore, apărute în special la nivelul articulaţiei genunchiului sau şoc emoţional cu perturbarea relaţiei cortex - inimă.

Este bine cunoscut faptul că stresul în anumite familii determină apariţia artritei juvenile la copilul predispus genetic. Totuşi, nu a fost posibil să se stabilească cu certitudine dacă, tulburările psiho-sociale preced, sau urmează apariţia artritei juvenile.

PATOGENIE

Cu toate progresele realizate în ştiinţele moderne, cu precădere în biologia celulară şi moleculară, în ingineria genetică şi medicină, patogenia artritei juvenile a rămas obscură. Se presupune că agentul cauzal este un factor declanşator numai la subiecţii cu o mare susceptibilitate genetică.

Invazia sinovialei

În artrita juvenilă, procesul distructiv începe întotdeauna ca o patologie acută de tip sinovită inflamator-exudativă care progresează spre o formă proliferativă şi infiltrativă.

În unele cazuri cu toate că manifestările clinice inflamatorii regresează, boala continuă să aibă o evoluţie progresiv invalidantă cu durere persistentă.

Se presupune că antigenul responsabil de declanşarea bolii ar fi localizat într-un oarecare loc în sinovială, de unde este ingurgitat de celulele prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice, sinoviocite-like), apoi supus unui proces de dergradare enzimatică iar produşii proteici nucleari modificaţi, vor fi exprimaţi pe suprafaţa celulei .

In acest mod se va forma un complex trimolecular, Antigen – HLA DR - Receptor al limfocitelor T, care vor activa limfocitul T (helper) şi induce exprimarea receptorului pentru Factorul de Necroză Tumorală alfa (TNFa) şi apoi a Interleukina 1 (IL1) la suprafaţa limfocitelor.

Imunitatea celulară

Antigenul specific rămâne în micromediu, iar clona de limfocite T activate va continua să prolifereze.

Limfocitele T activate vor secreta un număr mare de citokine şi o serie chemokine şi alţi mediatori, care măresc activitatea fagocitară a macrofagelor.

În patogenia bolilor inflamatorii mediate imun, concepţia clasică susţine ipoteza precum că sub acţiunea diverşilor stimuli, limfocitele ThCD4+ se diferenţiază în limfocite Th1 şi limfocite Th2.

Dar, cercetările recente au descoperit că această diferenţiere este rezultatul acţiunii interleukinei 12 (IL-12) pentru seria celulară Th1 şi a interleukinei 4 (IL-4) pentru seria Th2.

Răspunsul celulei Th1 constă în producţia de Interferon gama (IFN-gama), a IL-2 şi a Factorului de Necroză Tumorală beta (TNF-beta), prin care se induce imunitatea mediată celular.

Răspunsul celular Th2 constă în sinteza şi eliberarea de IL-4, IL-5, IL-10 şi IL-13, prin care este favorizată imunitatea mediată umoral dar şi producţia de IL-6 şi a Factorului de Necroză Tumorală alfa (TNF-alfa) [23].

Recent s-a dovedit că sub acţiunea Interleukinei 23 (IL-23) şi în prezenţa unor citokine supresoare de semnalizare (Suppressors of Cytokine Signalling - SOCS) asupra aceloraşi limfocite TCD4+, se produce diferenţierea unor celule a căror acţiune principală este aceea de a elibera IL-17, pe lângă TNF-alfa şi a GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) [24].

Cercetări efectuate în „vivo" au demonstrat că această diferenţiere se produce în mod cu totul special sub acţiunea factorului beta de transformare a creşterii (Transforming Growth Factor b – TGF beta) şi a IL-6, proces la care îşi aduc un aport substanţial şi IL-1beta şi TNF-alfa [25].

În prezent IL-17 este denumirea generică a unei familii de citokine compusă din 6 membri (IL17A, IL17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E şi IL-17F). Prin urmare, limfocitele acestui subset distinct de celule Th1 şi Th2 au fost denumite limfocite Th17.

Balanţa între IL-12 /IFN-gama pe deoparte şi TGF-beta/IL-17 pe de altă parte, este esenţială în generarea răspunsului inflamator/imun, iar ruperea echilibrului în favoarea TGFbeta/IL-17 constituie o cauză importantă de apariţiei a bolilor inflamatorii mediate imun.

În consens cu TNF-beta acţionează IL-23 şi IL-15, care au un rol crucial în reglarea sintezei de IL-17 prin menţinerea nivelului limfocitelor T CD4+ cu memorie. Astfel, calea IL-15/IL-17 către limfocitele T CD4+ cu memorie este esenţială în apariţia bolilor inflamatorii mediate imun şi a inflamaţiei cronice [26].

Cercetări fundamentale cu privire la semnalizarea şi exprimarea citokinelor au identificat trei factori care joacă un rol esenţial în fiziopatologia artritei reumatoide şi anume: factorul de necroză tumorală (TNF alfa) şi interleukina 1 (IL-1) şi interleukina 6 (IL6).

Toate trei citokine au fost depistate cu valori crescute în serul, membrana sinovială şi lichidul sinovial al pacienţilor cu artrită reumatoidă [27, 28].

In plus, TNF alfa şi IL-1 sunt capabile să inducă şi să potenţeze procesele de distrucţie articulară din modelele experimentale de artrită [29, 30, 31].

Nivelele crescute de IL-1beta, IL-6, IL-8 şi de IL-17A, observate în lichidul sinovial la pacienţi cu artrită reumatoidă confirmă rolul local pe care-l au aceste citokine în întreţinerea sinovitei cronice. Mai mult decât atât, IL-6 poate întreţine o recrutare continuă de celulele B autoreactive spre sinovială [32, 33].

Celulele polimorfonucleare neutrofile joacă în mod special un rol important în declanşarea şi perpetuarea procesului cronic din artrită, prin eliberarea de interleukine, dar, mai ales pentru participare activă la producţia a unei mari cantităţi de specii reactive de oxigen (SRO) şi a unor enzime distructive, cum ar fi metaloproteazele, care contribuie la eroziunile cartilajului [34].

Polimorfonuclearele neutrofile sunt printre primele globule albe care ajung la site-urile de inflamaţie. De fapt, aceste celule sunt cele mai numeroase în lichidul sinovial al pacienţilor cu artrită activă şi în consecinţă ţesutul sinovial este puternic infiltrat de neutrofile în primele săptămâni de la debutul bolii [35].

Limfocitele T helper (Th) -17 se pare că au şi ele un rol important în faza timpurie a artritei reumatoide prin producerea de interleukină -17. Funcţiile de recrutare şi activare a celulelor efectoare Th17 şi a neutrofilelor sunt sub comanda unei reţele de citokine şi chemokine, secretate de surse multiple celulare. [36].

Imunitatea umorală

Limfocitele T-helper vor transmite semnale limfocitelor B, pe care le fac să prolifereze şi apoi, activate, să producă anticorpi.

Pentru activarea limfocitelor B sunt necesare IL2 şi IL4, eliberate de limfocitele T activate.

Limfocitele B activate la nivelul sinovialei pot să producă anticorpi de tipul: factorului reumatoid, gp 39, AR33, P 205, anticorpii faţă de izomeraza glucoză – 6 –fosfat (GPI) şi anti-citrulin ciclic peptid.

Factorul reumatoid (FR) poate fi sintetizat de celulele B şi celulele plasmatice care infiltrează sinoviala. FR are cel mai adesea o structură de tip IgM şi mult mai rar de tip IgA sau IgG. Factorul reumatoid are proprietăţi de anticorp faţă de moleculele IgG, care au structuri anormale, ce sunt cuplate cu antigenul sau sunt agregate.

În ţesutul sinovial reumatoid multe proteine sunt citrulinizate, iar anticorpii direcţionaţi împotriva epitopilor (peptidilarginina diminază) – PAD, par să fie specifici pentru AIJ. Studii recente au raportat că titruri ridicate de anticorpi anti-citrulin ciclic peptid (CCP) se corelează cu o boală mult mai agresivă şi distructivă.

În urma reacţiei dintre FR şi o moleculă de IgG alterată structural şi cuplată ulterior cu antigenul, se vor forma complexe imune care difuzează liber în spaţiul articular.

Apoi complexele imune fixează complementul şi ulterior sunt fagocitate de PMN, macrofage şi sinoviocitele de tip A. Aşa se explică nivelul scăzut al complementului şi prezenţa ragocitelor în lichidul articular.

Complexele imune vor activa cascada complementului şi vor genera un număr de compuşi biologic activi (citokine, chemokine etc.), care cresc permeabilitatea vasculară şi permit exudarea celulelor şi proteinelor sanguine.

Histopatologia sinovialei şi componentelor articulare

Prin acţiunea sistemului complement, kininelor, coagulare-fibrinoliză, leucotrienelor şi prostaglandinelor se declanşează inflamaţia acută.

Ţesutul sinovial devine în mod marcant hiperplastic cu proliferarea vaselor de sânge şi congestie locală. Iniţial se produce infiltrarea inflamatorie cu hiperplazia sinovialei din regiunea de contact direct cu lichidul sinovial.

Răspunsul inflamator granulomatos (panus sinovial) are loc în tandem cu procesele proliferative şi distructive ale celulelor sinoviale, care sunt stimulate la replicare de către mediatorii inflamaţiei secretaţi de macrofag (IL1, prostaglandine, factorul activator plachetar).

Aceste procese duc la distrugerea cartilajului articular, tendoanelor, osului, instabilitate articulară, atitudini vicioase şi ankiloze; ele se produc datorită enzimelor secretate în lichidul sinovial şi proliferări panusului.

Prin creşterea de volum, panusul articular, va produce leziuni importante ale cartilajului, osului subcondral, capsulei articulare şi ligamentelor.

Degradarea osului şi cartilagiului de către ţesutul sinovial şi panus este mediată prin câteva familii de enzime, incluzând proteazele şi catepsinele serice (în special catepsina K), care pot degrada proteinele structurale majore în articulaţie.

Deşi inhibitorii proteinici cum ar fi inhibitorii ai metaloproteinizelor, sunt exprimaţi pe suprafaţa celulelor combatante, balanţa între activatori şi inhibitori înclină către primii. Fenomenele patologice depăşesc capacitatea inhibitorilor naturali locali şi astfel se instalează un cer autoimun vicios.

Procesele inflamatorii locale vor induce bolii un caracter cronic, cu perioade de remisiune şi acutizare, fără o cauză bine precizată.

Rolul citokinelor

Analiza rolului citokinelor din sinovita cronică trebuie să ţină cont de un paradox şi anume: IL2, IL3, IL4,şi IFN gama produse de celulele T, sunt prezente în concentraţii reduse în lichidul sinovial, faţă de concentraţiile crescute ale: IL1, IL6, IL10 GM-CSF şi TNFalfa secretate de sinoviocite.

În funcţie de cantitatea şi durata de acţiune a acestor citokine catabolice, se va produce activarea celulelor mezenchimale din panusul sinovial, a fibroblaştilor, condrocitelor articulare, osteoclastelor din epifiză şi a hepatocitelor din ficat.

Sub acţiunea IL1, IL6 şi, probabil, IL9 – sunt stimulate hepatocitele, care produc fibrile de amiloid şi proteina C reactivă, ce stau la baza manifestărilor sistemice (febră, transpiraţie tec) .

S-a demonstrat că IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-17 şi TNF-alfa sunt crescute în serul bolnavilor cu artrită cronică şi aceasta se corelează cu activitate intensă a bolii [37].

IL-17 promovează recrutarea de neutrofile, induce secreţia de citokine proinflamatorii, reglează pozitiv receptorul ligandului de factorul nuclear kappa-B (RANKL) şi stimulează activitatea metaloproteinazelor, care conduc la catabolismul cartilajului şi resorbţia osoasă [38].

IL-1 sau TNF-α sunt potenţiali inducători ai expresiei genei metaloproteinazelor. Condrocitele din cartilagiu, sinoviocitele din panus şi osteoclastele din oase sunt sursele primare ale metaloproteinazelor.

Receptorul activator al factorului nuclear kB (RANK) şi ligamentul RANK, joacă împreună un rol critic în activarea osteclastelor şi distrugerea osului.

Metaloproteinazele (colagenaze, stromelizina, gelatinaza) sunt enzime sintetizate în capsula articulară sub acţiunea IL1, TNF alfa şi prostaglandinelor, cu rol în distrugerea membranei sinoviale, cu excepţia IL-17, care poate regla metabolismul cartilagiului. Aceste procese joacă un rol cheie în feed-back-urile responsabile de degradarea cartilajului din artrită.

Citokinele stabilesc reţelele paracrine sau autocrine care pot perpetua fenomenele inflamatorii mult timp după ce agenţii etiologici au dispărut.

În mod evolutiv apar patern-uri vasculare specifice formei cronice de boală, iar fenomenele inflamatorii acute articulare se sting încet şi astfel, se formează un ţesut nou, cu o structură fibroasă modificată.

Mişcările din articulaţie vor deveni lente şi dificile cu un grad de libertate redus; se produc fenomene de organizare ireductibile exprimate prin semiankiloze sau ankiloze totale, împreună cu calcificarea ţesutului fibros.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice au un caracter polimorf, de aceea există o multitudine de forme clinice, asociate cu diferite grade de afectarea articulară.

După întrunirea de la Durban şi revizuirea ulterioară de la Edmonton, Canada, din anul 2001 sunt acceptate 7 subtipuri de AIJ: sistemice, oligoartrită (persistentă şi extensivă), poliartrita factor reumatoid pozitiv, poliartrita factor reumatoid negativ, entezita în raport cu artrita, reumatismul psoriazic, precum şi “alte artrite” ne încadrabile în nici unul din tipurile menţionate.

I. ARTRITA SISTEMICĂ, se defineşte ca o artrită însoţită sau precedată de febră cotidiană, cu o durată minimă de 2 săptămâni, asociată cu următoarele simptome: erupţie eritematoasă fugace, hipertrofie ganglionară, hepato-splenomegalie şi afectare seroaselor.

Conform mai multor studii efectuate în Europa, această formă de artrită reprezintă 15% din ansamblul cazurilor de AIJ.

Debutul poate surveni în cursul primului an de viaţă, dar niciodată sub vârsta de 3 luni. Vârsta la debut este situată, în general, între 3-5 ani „înainte de a 2-a dentiţie“, afectând egal fetele şi băieţii.

Copiii mici cu artrită sistemică sunt iritabili şi anxioşi, pot avea un istoric de anorexie şi scădere ponderală. Din contra, copiii mai mari iniţial fără artrită par sănătoşi, chiar şi în timpul croşetelor febrile.

Manifestările articulare

În faza de debut, semnele articulare sunt absente la 25% din cazuri, ceea ce face ca diagnosticul să fie foarte dificil. Pe de altă parte, manifestările articulare pot aibă un caracter tranzitoriu, afectând, în general în mod simetric articulaţiile mari.

Artralgiile şi mialgiile

Artralgiile (dureri fără fenomene inflamatorii de artrită) sunt de obicei asociate cu mialgii; sunt difuze, dar pot predomina la nivelul cotului şi musculaturii paravertebrale. Ele sunt adeseori rău tolerate din punct de vedere psihologic, nu au o semnificaţie peiorativă, nu se însoţesc de semne

biologice miozitice.

Artrita

Artrita este simptomul care semnează diagnosticului pozitiv şi se manifestă prin tumefacţia articulară şi periarticulară de aspect simetric.

Localizarea iniţială este în general la nivelul articulaţiei pumnului, sau genunchiului; ulterior, la gleznă şi articulaţiile tarso-metatarsiene, coate, şold şi mai târziu, la umăr.

În formele difuze sunt afectate articulaţiile mici, mai frecvent metacarpofalangiene şi interfalangiene, care iau aspect fusiform, de degete "în supozitor".

Caracterele artritei se modifică pe parcursul evoluţiei. Dacă iniţial exista o tumefacţie articulară cu sau fără lichid, cu sau fără durere, după câţiva ani de la debut mobilitatea articulară va fi din ce în ce mai redusă.

Manifestările de tipul poliartritei cu dispoziţie simetrică bilaterală şi distală, în care sunt incluse şi articulaţiile degetelor de la mâini şi picioare, sunt obişnuite în evoluţia bolii sistemice.

Leziunile inflamatorii severe ale regiunii cervicale pot antrena uneori grupele musculare cu producerea unui torticolis invalidant. Afectarea articulaţiei temporo-mandibulare se produce mult mai târziu.

În această formă de boală s-au observat pe lângă remisiunea manifestărilor sistemice la apariţia artritei, prezenţa tulburărilor de creştere localizate şi mai ales generale cu nanism şi hipotrofie ponderală, în absenţa iridociclitei.

Diagnosticul va fi stabilit după eliminarea tuturor afecţiunilor febrile şi eruptive, cu leziuni articulare. Se vor exclude alte forme clinice, aşa numite „probabile“, manifeste prin simptome unice extraarticulare, izolate, în absenţa artritei şi cu o durată mai mică de 6 săptămâni.

Manifestările extraarticulare

Febra se întâlneşte în toate cazurile (100%), are aspect pseudoinfecţios şi este prelungită; poate sau nu să răspundă la tratamentul clasic antipiretic, dar este sensibilă la corticoterapie. Uneori febra precede cu câteva săptămâni sau luni, manifestările articulare. Se înscrie în sindromul febril prelungit, tipic prin mari oscilaţii, apoi scăzând rapid în 2-3 ore.

Reascensionarea termică este zilnică; aspectul curbei termice poate fi obiectivat prin termometrizare la intervale de câte 4 ore, inclusiv noaptea.

Un dezechilibru între citokinele pro-inflamatorii şi inhibitorii acestora, a fost evidenţiat în cursul febrei nocturne; s-a observat creşterea nivelului IL_6 în momentul febrei, urmat de o creştere a inhibitorului IL_6 în defervescenţa termică.

Manifestările cutanate exprimate în special prin rash, sunt prezente în 90% din cazuri şi însoţesc, de obicei, acmeul febril. Rash-ul se exprimă prin macule discrete sau papule cu dimensiuni între 2-5mm, în nuanţe de roz, dispuse pe trunchi şi extremităţile proximale. Dar, poate să apară şi pe faţă, palme sau regiunea plantară, cu sediu variabil de la o zi la alta. Erupţia cutanată trece neobservată atunci când este minimă, dar câteva macule, dacă sunt prezente, constituie un valoros element de diagnostic. Uneori erupţia este mai intensă şi are aspect urticarian nepruriginos.

Hipertrofia ganglionară este prezentă în 30-40% din cazuri; rareori există adenopatii importante.

Splenomegalia este moderată şi apare în 10-20% din cazuri, iar hepatomegalia este aproape constantă.

Revărsatele lichidiene la nivelul seroaselor sunt reprezentate prin: pleurezie, revărsat peritoneal şi pericardic.

Leziunile cardiace sunt reprezentate cel mai adesea prin afectarea pericardului. Acestea se exprimă prin simptome caracteristice: polipnee, durere toracică, asurzirea zgomotelor cordului şi frecătura pericardică.

Revărsatul pericardic este în mod frecvent abundent, dar poate rămâne clinic mut şi descoperit prin ecocardiografie. Invers, au fost semnalate cazuri cu tamponadă cardiacă, la care s-a practicat

pericardotomie. Pericardita este de cele mai multe ori însoţită de revărsat pleural sau peritoneal; durează între 1- 8 săptămâni şi nu evoluează spre constricţie.

Leziunile pleuro-pulmonare, ca şi alte manifestări viscerale sunt rare; pleurezia este discretă şi uneori asimptomatică. Afectarea pulmonară parenchimatoasă se manifestă prin infiltrat tranzitoriu.

Manifestările renale nu reprezintă o caracteristică obişnuită a formelor sistemice de A.J.I., cu excepţia amiloidozei renale. Amiloidoza localizată renal sau generalizată, exprimată iniţial prin proteinurie este o complicaţie rară, dar gravă. Din punct de vedere clinic, boala renală se manifestă printr-o proteinurie care poate atinge sau depăşi 4 g/l/24 h în 25% din cazuri, însoţindu-se de dureri abdominale, cu sau fără diaree.

II. OLIGOARTRITA, este o afecţiune inflamatorie persistentă care cuprinde un număr de 1 - 4 articulaţii în primele 6 luni de la debut. Oligoartrita este cea mai frecventă categorie de boală, reprezentând în jur de 50% din totalul formelor de AIJ

În clasificarea actuală sunt definite două subtipuri:

a) oligoartrita persistentă, care cuprinde un număr de până la 4 articulaţii inflamate pe toată durata bolii.

b) oligoartrita extensivă, care afectează un număr de 5 articulaţii, sau cumulativ mai multe, după primele 6 luni de evoluţie.

Criteriile de excludere sunt: istoricul familial de psoriazis sau de asociere cu antigenul uman leucocitar (HLA) B27, prezenţa FR, o boală ce evoluează la un copil mai mare de 8 ani cu molecula HLA B27 pozitiv şi existenţa semnelor sistemice. Această categorie se observă într-un procent de 80% din cazuri la copilul mic cu vârsta medie la debut de 3-4 ani.

Afectarea articulară este asimetrică, cuprinzând preferenţial articulaţiile mari (genunchi, glezna, coate tec). Elementul clinic major este uveita anterioară cronică asimptomatică care apare la 20-30% din cazuri; aceasta poate genera complicaţii oftalmologice invalidante reprezentate de: keratopatie în bandă, cataractă, glaucom, secluzia şi ocluzia globului ocular.

Singurul examen biologic valoros în favoarea diagnosticului pozitiv este prezenţa anticorpilor antinucleari (AcAN) specifici anti-histonă, la 70% din cazuri. Sindromul inflamator în aceste subtipuri de boală este moderat. Tipajul HLA remarcă asocierea cu moleculele HLA DR5, DR8 şi DR4.

În procent de 30% din cazuri, boala se extinde spre poliartrită după 6 luni de evoluţie, cu un important risc distructiv osteoarticular. Dintre factorii predictivei ai evoluţiei severe se citează afectarea a 2 - 4 articulaţii d'emblée, a membrelor superioare şi un VSH mai mare de 20 mm, în primele ore.

III. POLIARTRITA FACTOR REUMATOID NEGATIV, este definită prin afectarea inflamatorie a 5 articulaţii sau mai multe, în primele 6 luni de la debut, în absenţa factorului reumatoid. În general, debutul este localizat la un număr fix de articulaţii, extinderea lor fiind lentă, ne ajungând obligatoriu la o formă generalizată.

După unii autori, acest tip de artrită juvenilă reprezintă un procent de până la 30% din formele poliarticulare ale copilăriei şi în unele cazuri, au o progresie rapid disabilitantă.

Această categorie de poliartrită este mult mai severă decât oligoartrita şi adesea se asociază cu manifestări de tip extra-articular care cuprind: boala glandelor salivare (Sindromul Sjögren), limfadenopatiile din cadrul Sindromului Felty sau vasculite juvenile.

Aproximativ 20% din cazuri debutează precoce, la sexul feminin, cu AcAN pozitivi şi risc crescut de iridociclită. Manifestările menţionate nu trebuie să fie reţinute drept criterii absolute pentru boală.

Prognosticul funcţional pe termen lung este mai sever decât în subtipurile de oligoartrite, dar mai bun decât în forma seropozitivă.

IV. POLIARTRITA FACTOR REUMATOID POZITIV, este definită prin existenţa a cel puţin 5 articulaţii inflamate pe o perioadă de 6 luni, în prezenţa Factorului Reumatoid (FR) regăsit de două ori, la un interval de cel puţin 3 luni. Sunt excluse artritele cu FR negativ şi cele cu manifestări sistemice. Dintre acestea, unele se apropie clinic şi biologic de poliartrita reumatoidă a adultului, prin

manifestările articulare distructive la nivelul genunchiului, cotului şi piciorului.

Artrita în aceste forme de boală este simetrică şi predominant periferică, afectează în mod cu totul particular, articulaţiile mici ale mâinii.

Factorii care determină invaliditatea includ: vârsta, sexul feminin, prezenţa factorului reumatoid şi a anticorpilor anti-citrulin ciclic peptid (Ac. anti CCP).

Evoluţia nefavorabilă este, de asemenea, asociată cu implicarea timpurie a articulaţiilor mici de la mâini şi picioare, cu rapida apariţie a eroziunilor cartilajului.

Forma poliarticulară rămâne cu evoluţia cea mai severă. Din punct de vedere funcţional, cel mai grav prognostic îl au pacienţii cu FR pozitiv. Studii pe termen lung arată că prognosticul este sever în 50% din cazuri

Complicaţiile cele mai frecvente sunt: osteoporoza, colapsul vertebral, nanismul, întârzierea pubertară, infecţiile intercurente virale sau bacteriene la copiii imunodeprimaţi prin procesul autoimun sau medicaţie remisivă.

Toxicitatea asociată cu agenţii terapeutici pune o problemă deosebită în tratamentul efectiv.

V. ARTRITA PSORIAZICĂ, se defineşte prin artrită şi prezenţa psoriazisului, fie prin artrită şi cel puţin două din următoarele semne: dactilită, unghii depigmentate, rash psoriaziform şi istoric familal pozitiv de psoriazis; sunt excluse formele cu FR pozitiv şi cele care au asociate manifestări sistemice.

Artrita psoriazică reprezintă 19% din ansamblul cazurilor de AIJ. Debutul este manifest în 90% din cazuri printr-o oligoartrită periferică, care poate evolua spre o poliartrită asimetrică.

Psoriazisul cutanat este elementul inaugural al bolii în 40-45% din cazuri; debutul simultan al manifestărilor cutanate şi articulare este rar. Particularitatea reumatismului psoriazic este reprezentată de prezenţa AcAN la 60% din cazuri şi asocierea cu uveita. Reumatismul psoriazic evoluează cu o frecvenţă mai mare prin leziuni erozive la nivelul falangelor distale şi mai rar, prin leziuni osteolitice sacro-iliace.

VI. ENTEZITA ÎN RAPORT CU ARTRITA (ERA), este definită ca un tip de artrită din grupul AIJ caracterizată prin artrită cu entezită, sau artrită şi cel puţin două din următoarele semne: sensibilitatea articulaţiei sacro-iliace şi/sau durere rahidiană de tip inflamator, prezenţa moleculei HLA B27, istoric familial de reumatism cu HLA B27 pozitiv, uveită acută şi debutul artritei la un copil de sex masculin, cu vârsta mai mare de 8 ani. Pentru un diagnostic de certitudine se vor exclude cazurile de psoriazis şi existenţa semnelor sistemice de boală.

EXPLORĂRI PARACLINICE

În AIJ nu există teste de laborator specifice diagnosticului pozitiv, însă datele de laborator şi examenele imagistice au un rol deosebit alături de examenul fizic complet, pentru stabilirea diagnosticului şi subtipului de boală

Date de laborator

Hemoleucograma evidenţiază o anemie progresivă de tip inflamator, leucocitoză cu polinucleoză, şi uneori, eozinofilie. Semnificaţia leucocitozei cu peste 20 000 / mm^3, nu este încă bine elucidată.

Leucocitoza cu un număr normal sau scăzut de trombocite poate aduce în discuţie un alt diagnostic sau apariţia unei complicaţii, cum ar fi sindromul de activare al macrofagelor.

Feritina serică – sub 60 ng/ml permite prezicerea în 80% din cazuri a unei carenţe marţiale şi apariţia unui nou puseu inflamator în boala Still.

Trombocitele pot creşte dramatic până la 900.000 / mm^3, uneori chiar şi mai mult, realizându-se o trombocitoză (fără riscul trombozei) atât în formele sistemice, cât şi în cele poliarticulare severe. Creşterea dramatică a trombocitelor poate anticipa fenomenele de exacerbare ale bolii.

VSH -ul are valori uneori normale sau uşor crescute în oligoartrite; foarte crescute, peste 50 mm/h în puseele inflamatorii severe (sistemice, poliartrite).

Proteina C-reactivă (CRP) poate constitui factorul cel mai fidel în evaluarea răspunsului inflamator faţă de terapie.

Fibrinogenul prezintă o creştere importantă comparativ cu alte componente din clasa „reactanţilor de fază acută”(alfa-1-antitripsina, orosomucoidul şi haptoglobina).

„Reactanţii cu latenţă medie” au valori crescute (în această categorie sunt incluse componentele complementului seric). Complementul seric este normal sau crescut, fracţiunea C3, de asemenea normală sau crescută în ser.

„Reactanţii cu răspuns tardiv” sunt, de asemenea, măriţi. Din această clasă de proteine serice fac parte imunoglobulinele: dintre care sunt crescute, în special, IgG şi IgA. Creşterea Ig A în boala Still are un prognostic nefavorabil.

FR pozitiv defineşte formele poliarticulare seropozitive; nu se modifică sub terapia cortizonică şi nici nu constituie un test de evolutivitate; este corelat cu AcAN şi prezenţa iridociclitei.

Anticorpi anti-citrulin ciclic peptid (CCP) împreună cu prezenţa FR sunt predictivi pentru o evoluţie agresivă şi distructivă

Anticorpii antinucleari (reprezintă autoanticorpi care reacţionează cu diferite componente ale nucleului celular) pozitivi sunt nespecifici, pot fi prezenţi la 5% din populaţia sănătoasă, procent care creşte cu vârsta. Anticorpii faţă de dsDNA (double strandet DNA, DNA dublu catenar sau nativ) pot fi detectaţi prin imunofluorescenţă, pot fi depistaţi în 30-40% din cazurile cu AIJ şi constitui un indice predictiv în apariţia iridociclitei.

Celule lupice prezente indică evoluţia spre LES.

Complementul seric total, împreună cu *fracţiunile C_3 şi C_4* sunt crescute, ca în toate bolile inflamatorii.

Tipajul HLA cu evidenţierea moleculei HLA DR_4 este predictivă evoluţiei defavorabile La bolnavii din grupul ERA, rolul trenului genetic este confirmat la 80% din cazuri prin evidenţierea antigenului HLA B-27. Tipajul HLA în artrita psoriazică a arătat frecvenţa crescută a antigenelor HLA DR1 şi DR6.

Studiul citokinelor arată că nivelul seric al IL_6 este mai crescut în formele sistemice, decât în formele poli- sau oligoarticulare, faţă de nivelele de IL1beta sau FNTα, unde se observă contrarul; aspect exploatat de terapia cu agenţi biologici (Enbrel, Anakinra, Tocilizumab tec).

Studiul lichidului sinovial, aduce elemente importante pentru diagnostic, mai ales în formele monoarticulare, în care trebuie excluse artropatiile post-traumatice, artritele septice şi osteoartrita tuberculoasă . Lichidul sinovial este uşor tulbure, câteodată purulent, cu celularitate între 5.000 - 80.000/ mm3, cu PMN în cantitate variabilă (60-90%), cultură negativă. La acest nivel, FR este uneori prezent şi complementul este scăzut. Prezenţa ragocitelor este caracteristică, dar nu patognomonică pentru boală.

Biopsia de sinovială este utilă în cazul unor monoartrite cronice inflamatorii, mai ales când se consideră etiologia de natură tuberculoasă sau fungică. Examenul histologic arată în mod obişnuit o reacţie inflamatorie cronică nespecifică.

Studiu imagistic

Radiografia convenţională confirmă, de obicei, un diagnostic clinic deja fundamentat, nu detectează modificările erozive timpurii. La debut, aspectul este normal, pe parcurs apar leziuni de osteopenie, apoziţii periostale şi eroziuni osoase la nivelul oaselor carpiene sau tarsiene (Tabel I).

Examenul radiologic nu va fi întreprins mai devreme de 1 an de la debut, iar radiografiile repetate sistematic pentru a urmări evoluţia bolii sau monitorizarea terapiei sunt inutile şi chiar periculoase.

Studiul dinamic al clişeelor radiologice din zona cervicală va permite depistarea unei eventuale instabilităţi între apofiza odontoidă şi atlas, atunci când spaţiul măsurat dintre ele depăşeşte 5 mm.

Tabel I. Stadiile radiologice după Steinbrocker

Stadiul I: la debut • osteopenie variabilă • fără pensare articulară • apoziţii periostale • infiltrarea părţilor moi.	**Stadiul II**: leziuni moderate • osteopenie prezentă • lacune sub/pericondrale • fără deformării articulare • pensarea articulară.
Stadiul III: afectarea este severă • osteopenie • eroziuni sub/pericondrale • pensare articulară • subluxaţie şi deformare • fără anchiloză articulară	**Stadiul IV:** faza terminală • semnele stadiului I-III • fuzionarea interliniului • anchiloza articulară

Rezonanţa magnetică nucleară este foarte utilă în depistarea precoce a modificărilor anatomice articulare cu evidenţierea panusului şi eroziunilor cartilajului articular, atunci când radiografia convenţională arată o imagine normală la un pacient care acuză dureri. Imagistica prin rezonanţă magnetică este capabilă să furnizeze o informaţie detaliată asupra severităţii inflamaţiei sinoviale şi să monitorizeze terapia.

Echografia aparatului locomotor constituie o metodă de explorare folosită de rutină în evaluarea modificărilor de grosime a sinovialei, natura conţinutului articular, existenţa bursitei şi a leziunilor cartilajului articular.

Tomografia computerizată (CT) are avantaje faţă de radiografia convenţională pentru că poate detecta precoce leziunile osoase. CT este folosită în diagnosticul necrozelor avasculare, a chisturilor subcondrale, patologiei tumorale, pentru identificarea îngroşărilor sinoviale din regiunea lombară etc.

Absorbţiometria biofotonică cu raze X este o metodă ultramodernă în depistarea leziunilor osoase inflamatorii, secundare corticoterapiei sau carenţelor.

Termografia permite măsurarea parametrilor termici ai articulaţiilor superficiale, cu valoare informativă asupra zonei procesului inflamator.

Scintigrafia osteoarticulară are avantajul că este foarte sensibilă, permiţând studiul scheletului în ansamblu; poate exclude precoce focarele inflamator-infecţioase de tipul osteomielitei.

Artroscopia este o metodă endoscopică utilă în explorarea cavităţii sinoviale şi realizarea unor microintervenţii chirurgicale (extracţia de corpi străini, biopsie de sinovială, sinovectomie tec).

Examenul oftalmologic prin lampa cu fantă permite explorarea polului anterior şi depistarea precoce (înaintea exprimării clinice) a procesele inflamatorii de la nivelul umoarei apoase şi corpului vitros. Monitorizarea oftalmologică este recomandă pentru depistare, bilanţ şi tratamentul leziunilor oculare (Tabel II).

Tabel II. Monitorizarea oftalmologică în funcţie de vârstă

1. AIJ oligoarticulare **a.** < 5 ani, AcAN pozitivi, examen la 3 luni pentru 2 ani, apoi la 6 luni **b.** >5 ani sau AcAN negativi, examen la 3 luni pentru 1 an, apoi la 6luni
2. AIJ poliarticulară FR negativ - examen la 6 luni
3. **AIJ forme sistemice** - examen anual
4. ERA (Spondilartropatie) - avertizarea bolnavilor cu congestie oculară. Nu este nevoie de control periodic
5. AIJ poliarticulară FR pozitiv - Nu necesită monitorizare
* Bolnavii vor fi supravegheaţi 10 ani de la diagnostic sau până la vârsta de12 ani.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor de anamneză, a examenului clinic complet, a

datelor biologice şi imagistice (Fig.1).

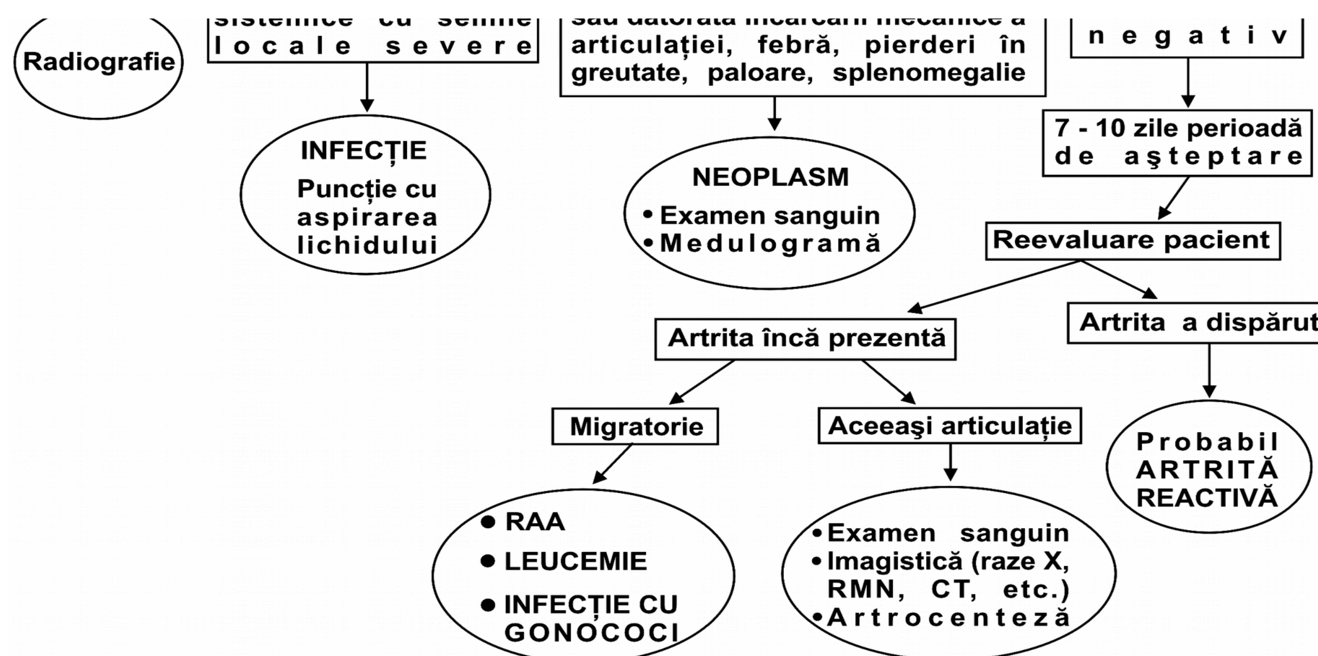


Fig.1. Diagrama diagnosticului pentru un copil cu articulaţie inflamată.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se impune mai ales în etapa debutului, când boala poate fi confundată cu multiple afecţiuni ne reumatismale, care prezintă simptome asemănătoare cu/sau fără manifestări articulare.

Oligoartrita se va diferenţia de o serie de manifestări clinice care asociază artrita: infecţii, traumatisme, boli hemati-oncologice etc. (Tabel III):

Tabel III. Diagnosticul diferenţial în oligoartrite.

Artrite infecţioase: bacteriene, fungice, parazitare, virale; post-infecţioase (RAA, reactive, etc)
Artrite imuno-cancero-hematologice: hemopatii maligne, metastaze osoase ale tumorilor solide, osteosarcoame, deficite imunitare, coagulopatii, hemoglobinopatii.
Alte Artrite Juvenile Idiopatice: reumatismul psoriazic, spondilartropatii, boala Still.
Conectivite: LES, poli- sau dermatomiozită, periarterită nodoasă, purpura HS
Osteocondrite, Reumatisme de şold, Epifiziolize.
Altele: Boala Behçet, Maladia periodică, Sindromul Sjögren, Sarcoidoza.

Formele sistemice pun probleme deosebite de diagnostic diferenţial mai ales atunci când copilul are febră înaltă cu semne sistemice fără artrită(Tabel IV).

Tabel IV. Diagnostic diferenţial în forme sistemice.

Afecţiuni apărute înaintea vârstei de 5 ani:
Infecţii bacteriene, virale

Boala Kawasaki
Boala Caffey (hiperostoză corticală juvenilă)
Leucemie, neuroblastom
Sindrom Inflamator Neurologic Cronic Cutanat şi Articular (CINCA)
Febră recurentă cu hiper IgD
Febră, Adenopatii, Faringită, Aftoză (FAFA)
Sarcoidoză articulară
Afecţiuni apărute după vârsta de 5 ani:
Reumatism articular acut
Febră mediteraniană familială
Febră de iarnă familială
Boala Behcet
Purpura Henoch Schönlein (HS) [reumatoidă]
Periarterită nodoasă
Colonopatie inflamatorie (Boală Crohn)

Poliartrita. Diagnosticul diferenţial al poliartritei ridică probleme considerabile faţă de cel al monoartritei sau oligo-artritei (Tabel V).

Tabel V. Diagnostic diferenţial în forme poliarticulare

Boli auto-imune:	
Lupus eritematos sistemic: Predominant la sexul feminin; semne generale, cutanate, fotosensibilitate, alopecie; Leucopenie, trombocitopenie	
Conectivite mixte (Sindrom Sharp)	Sindrom Raynaud Ac AN pozitivi specifici anti-antigene solubile
Polidermatozite	Semne cutanate, semne musculare Se pot însoţi de artrite
Sclerodermie	
Policondrite recurente:	Semne laringiene, oculare Afectare cartilaginoasă (ureche, nas)
Vasculite juvenile:	
Periarterita nodoasă: Dureri articulare şi musculare foarte importante. Leziuni cutanate la biopsie	
Purpură Henoch Schönlein	
Boala Behçet, Maladia periodică	
Sindrom Wegener	Ac ANCA cu titruri ridicate
Manifestări articulare în raport cu agentul infecţiose:	
RAA	
Artrită reactivă post-streptococică	
Boala Lyme (borelioza): istoric pişcătură de căpuşă – boala cu "o mie de feţe" ,	
Ricketioze: Febră, artralgii, mialgii, redoare mână şi picior; reversibilitate la tetraciclină	
Infecţii microbiene	
Bruceloză, Salmoneloză, Boala ghearelor de pisică.	
Infecţii virale: frecvente (Hepatita B, Parvovirus B19, Rubeolă); Rare (Adeno/ Enterovirus,Epstein-Barr,CMV,Oreion) ; Coxacki B, Herpes virus)	
Afecţiuni hematologice:	Leucemii Hemoglobinopatii (Drepanocitoză homozigotă) Tulburări de crasă sanguină

Deficit imunitar
<u>**Diverse**</u>
Osteomielită cronică sau recurentă: Dureri metafizare cu leziuni osteolitice. Histologie nespecifică, culturi negative, relaţie cu SAFO
Sindrom Muckle Wells Febră recurentă, urticarie, surditate, dureri la membre; istoric familial pozitiv, risc de amiloidoză
Boala Weber-Cristian: Febră,paniculuită,mialgii. Sensibilă la corticoizi şi la Ciclosporina A.
Pancreatită acută Adesea secundară unui traumatism
Noduli reumatoizi izolaţi Aspect histologic caracteristic. Evoluţie bună spontan
Osteoartropatie hipertrofică secundară altor boli: Afectare pulmonară (mucoviscidoză,infecţii cronice; Afectare cardiovasculară (cardiopatie congenitală); Afectare digestivă (colopatie inflamatorie, ciroză)
Osteoartropatie hipertrofică
Indiferenţă congenitală la durere (**disotonie)** Antrenează uneori artropatie
Condromalacie, epifizioliză

TRATAMENTUL ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILE

Tratamentul va fi realizat de o echipă pluridisciplinară, cu participarea activă a copilului şi familiei. Medicul va explica pacientului sau familiei că boala are o evoluţie cronică, uneori cu ameliorări mai puţin spectaculare.

Scopul terapiei are următoarele priorităţi: *suprimarea inflamaţiei*, *controlul durerii*, *menţinerea funcţiei, tratamentul manifestărilor extraarticulare şi prevenirea invalidităţii.*

Măsurile fundamentale cuprind: regimul igieno-dietetic, terapia farmacologică, mijloace ne farmacologice, recuperarea musculo-scheletală, integrarea psiho-socială şi creşterea.

I. MĂSURI IGIENO-DIETETICE

Repausul la pat este impus numai de manifestările acute, formele poliarticulare invalidante şi de complicaţiile extra-articulare; în rest, copilul va avea o spitalizare cât mai scurtă şi va duce o viaţă pe cât posibil normală.

Este necesară analiza aportului nutritiv şi suplimentarea cu vitamine, în particular atenţia trebuie îndreptată către ameliorarea sau prevenirea scăderii masei osoase prin aport adecvat de lactate, legume ce conţin calciu, mobilizare, exerciţii şi suprimarea inflamaţiei.

Copiii cu artrită cronică, mai ales în puseul inflamator acut, au uneori un apetit diminuat, care are drept consecinţe scăderea în greutate şi insuficienţa creşterii în talie.

Această problemă poate să devină mai severă la bolnavii cu artrită la care predomină fenomenele entezitice, asociate cu enterocolita cronică. Dimpotrivă, o creştere excesivă în greutate poate avea efecte nefavorabile prin solicitarea mecanică a anumitor articulaţii cum ar fi genunchiul, şoldul sau gleznele.

În cadrul echipei multidisciplinare, medicul curant are nevoie de un dietetician priceput, care va consilia bolnavul şi părinţii pentru o dieta adecvată.

Mici modificări în dietă pot avea un impact profund, pozitiv asupra stării de sănătate, controlul durerii şi ameliorarea condiţiilor vieţii [39].

Pentru fiecare caz în parte este necesară analiza aportului nutritiv, în mod particular atenţia trebuie îndreptată către măsuri care privesc un aport adecvat de lactate, legume ce conţin calciu, la care se vor asocia mobilizarea, exerciţii fizice şi suprimarea inflamaţiei.

La această categorie de bolnavi administrarea unui complex de vitamine la micul dejun este foarte valoroasă şi merită efortul pecuniar.

Se ştie că vitamina D participă la modularea sistemului imun, iar deficitul se constituie într-un factor important implicat apariţia mai multor boli autoimune, cum ar fi: lupusul eritematos sistemic,

artrita juvenilă idiopatică, poliartrită reumatoidă, boala Behçet, polimiozita / dermatomiozita, sclerodermia sistemică etc. [40]

Foarte mulţi copii cu artrită cronică au nevoie de o dietă cu suplimente de calciu şi de vitamine (în special vitamina D) pentru fortificarea oaselor, mai ales cei care au o inflamaţie intensă şi primesc corticoterapie prelungită. [41].

II. TERAPIA FARMACOLOGICĂ

În etapa actuală terapia modernă este aplicată în trepte şi cuprinde o paletă largă de modalităţi farmacologice şi holistice, care se vor fi aplicate în funcţie de gravitatea bolii, intuiţia evoluţiei, prognosticului, bazată pe experienţa medicului.

Tratamentul farmacologic va depinde de severitatea artritei şi include: antiinflamatoarele nesteroidiene(AINS), analgezice, medicamentele modificare de boală (Metotrexat, Sulfasalazina, Hidroxyclorozina, Leflunomid, Ciclosporina), agenţii biologici cum ar fi inhibitorii de TNF alfa, agenţi anti-interleukina-1 (IL1) şi IL6, inhibitori ai celulelor T de co-stimulare şi agenţi anti-limfocit B.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt folosite ca medicamente *de primă intenţie* împreună cu *kinetoterapia* în toate formele de artrită juvenilă.

Mecanismul prin care aceste substanţe îşi exercită acţiunea nu este pe deplin elucidat.

Efectul antiiflamator produs în principal prin intermediul inhibării ciclooxigenazelor, enzime care realizează sinteza de prostaglandine. Substanţele din acest grup mai produc eliberarea de ACTH (inductor de cortizon endogen), fapt care ar putea explica parţial acţiunea antiiflamatorie.

Acţiunea antipiretică este în parte datorată reducerii sintezei de prostaglandine la nivel hipotalamic, secundar inhibării izoenzimelor COX, iar efectul analgezic ar fi dat de acţiunea indirectă antiinflamatorie articulară şi/sau directă la nivel neuronal periferic şi central.

Produsele farmaceutice care au trecut prin studii controlate în AIJ includ la ora actuală: ibuprofen, naproxen, diclofenac, ketoprofen, indometacin, piroxicam, fenoprofen, sulindac şi meloxicam (Tabel VI).

Tabel VI. Antiinflamatoare nesteroidiene reprezentative în terapia AIJ

Denumire	Doze copil (mg/kg /doză)	Doze adulţi mg/zi	Frecvenţa dozelor/zi	Forma de prezentare
IBUPROFEN* (Marcofen)	8 -16 mg, a nu se depăşi 600 mg/zi.	800 - 1200	4	Comprimate, suspensie,sirop
PIROXICAM ** (Feldene)	0.2 – 0.4 mg	10 – 20	1 - 2	Pulbere, sol. inj. capsule
NAPROXEN** (Naprosin)	10 - 20 mg	250 – 500	2-3	Comprimate, suspensie
DICLOFENAC * (Rheumavek)	3 – 4 mg (maxim 150 mg/zi)	150 - 200	2-3	Comprimate, Sol.injectabilă
KETOPROFEN (Ketonal,Flexen)	0,5 - 1mg, până la 300 mg/zi	200 – 300	2	Comprimate, Sol.injectabilă
INDOMETACIN** (Indocin)	0,5 – 1 mg , maxim 200 mg/zi	200 mg/zi	2-4	Capsule, supoz., sol.inj.
MELOXICAM ** (Movalis)	0.15 – 0.3 mg	7.5– 15 mg/zi	1	Capsule, supozitoare
* AINS cu acţiune scurtă; **AINS cu acţiune lungă				

Ibuprofen (Marcofen, Ibugesic) are proprietăţi analgezice, antiinflamatorii şi antipiretice de 20-30 ori mai mari decât ale Aspirinei. Debutul efectului analgezic se produce la 30 minute, antipiretic sub 60 minute şi antiinflamator la 5-7 zile de la administrarea orală.

Piroxicam, are efecte analgezice şi antipiretice datorită inhibării sintezei de prostaglandine,

leucotriene, antibradikininice şi stabilizatoare de membrană lizozomală. Potenţa analgezică şi antiinflamatorie este similară cu cea a naproxenului, dar de aproximativ 3 ori mai mare decât a ibuprofenului şi aspirinei.

Efectul analgezic începe la 30 minute de la administrare, se menţine 2-3 zile, iar cel antiinflamator 7-12 zile.

Naproxen este un antiinflamator activ, dar antipiretic mai redus; realizează efecte analgezice la 30-60 minute şi se menţin 3-7 ore după administrare; efectul antiinflamator apare la 12-14 zile şi se menţine 2- 4 săptămâni. Efectul analgezic este asemănător cu cel al piroxicamului şi ketoprofenului şi de 3 ori mai mare decât al aspirinei şi ibuprofenului.

Diclofenac sodic, are acţiune antiinflamatorie mai puternică decât naproxen, iar potenţa analgezică este similară cu indometacinului, sulindacului sau codeinei şi de 5-15 ori superioară naproxenului sau aspirinei.

Ketoprofen, are o potenţă analgezică de 20 de ori mai mare decât a ibuprofenului sau aspirinei, dar similară cu cea a indometacinului. Efectul analgezic apare la 15 -20 minute de la administrare şi dispare după 3-4 ore.

Indometacin, este un foarte bun antiinflamator după 5-7 zile de la administrare, efect care durează 1-2 săptămâni. Efectul analgezic începe la 1-2 ore de la administrare şi durează 4-6 ore. Nu se vor asocia opioide, antidepresive şi metode ne farmacologice de combatere a durerii (ex. TENS).

Meloxicam, este un bun antiinflamator şi analgezic, cu efecte adverse minore fiind un inhibitor selectiv COX-2.

AINS convenţionale inhibă atât forma COX_1 constitutivă a izoenzimei ciclooxigenazelor - care eliberează prostaglandinele protectoare ale mucoasei gastrice şi renale, cât şi forma COX_2 indusă - care stimulează producţia mediatorilor proinflamatori şi astfel induc reacţii adverse uneori severe.

Aspirina, cu toate că era socotită de aproape toţi reumatologii drept cel mai valoros antiinflamator nesteroidian în toate formele de AIJ, astăzi se utilizează cu mari precauţii pentru că poate să inducă sindromul de activare al macrofagelor. Niciodată nu se va administra la copilul sau adolescentul cu o infecţie virală.

Dezavantajul major în utilizarea a AINS clasice este reprezentat de tendinţa de a deveni ineficace şi a efectelor ne dorite în special gastrointestinală şi renale, datorită inhibării COX-1 constitutive. Din acest motiv, s-au pus pe piaţă la sfârşitul anilor nouăzeci, inhibitori selectivi de COX-2.

Celecoxib este un inhibitor selectiv de COX_2, folosit actualmente cu succes în artrita cronică la copil, faţă de Naproxen sau Diclofenac pentru că are reacţii adverse gastro-duodenale cu o incidenţă mai mică.

Se administrează de la vârsta de 5 ani în doză de 5-6 mg/kg corp/zi, în 2 prize fără a depăşi 200 mg pe zi la copilul peste vârsta 12 ani.

Sub terapia cu AINS, fenomenele extra-articulare, evoluţia generală şi articulară, nu sunt prea mult influenţate de aceste medicamente.

Alte medicamente cu acţiune antinociceptivă

În afară de agenţii analgezici din grupa inhibitorilor sintezei de prostaglandine - *Acetaminofenul* (Tylenol, Panadol), şi opioidele cu efect slab (Codeină, Oxicodon, Hidrocodon), iar la nevoie fără nici o teamă de dependenţă chiar produşii de tipul morfinei – (Tramadol, Metadona), pot fi folosite în terapia durerii din AIJ la copil (Tabel VII).

Tabel VII Medicamente antinociceptive

Medicament	Doză (mg/kg)	Suspensie (mg/ml)	Tablete (mg)
Acetaminofen	10-15	160/5; 120/5	80, 160, 500

Codeină	0,5-1	10/5;15/5; 60/5	15
Acetaminofen + Codeină	0,5-1 (Codeină)	120+12/5	300+30 (Tylenol)
Acetaminofen + hidroxicodon	0,1-0,2 (Hidroxicodon)	120+2,5/5 (Lorbat elixir)	500+5 (Vicodin)
Acetaminofen + Oxicodon	10-15 (Acetominofen)	-	500+5 (Tylox)
Oxicodon	0,1	1/1	5

Acetaminofenul este un antipiretic, antiinflamator uşor şi analgezic excelent pentru durerile moderate şi poate fi folosit cu succes în combinaţie cu opioidele (Tramadol + Acetaminofen = Ultracept).

Pacienţii trebuie sa fie preveniţi să nu depăşească doza recomandată (10–15 mg/kg la fiecare 4–6 h, maxim 4 g în 24 h). Dozele mai mari şi prelungite, cauzează citoliză sau chiar insuficienţă hepatică.

Caffetin reprezintă o combinaţie eficientă unică, constând din 4 ingrediente (paracetamol 250 mg, propifenazona 210 mg, cafeina 50 mg şi 10 mg de codeină fosfat) dozate în mod ideal pentru obţinerea sinergiei analgezice. O astfel de combinaţie de ingrediente prezente în doze mici, care acţionează prin mecanisme diferite permite un efect analgezic mai puternic, cu un risc minim de apariţia efectelor adverse.

Caffetin are o acţiune rapidă, în interval de 15 minute de la administrare. Doza recomandată pentru copii peste 7 ani este de ¼ - ½ tabletă, de 1-4 ori pe zi.

Opioidele

Opioidele împreună cu alte metode nefarmacologice (kinetoterapia şi reabilitarea, terapia psiho-comportamentală, biostimularea laser, TENS, meloterapia) pot fi considerate ca parte integrantă în managementul simptomatic din durerea articulară.

Tramadolul, un opioid slab poate aduce o alinare efectivă a durerii moderate în cazurile în care AINS şi acetaminofenul au eşuat.

Metadona (prezintă beneficiul de a acţiona ca o substanţă antagonistă pentru receptorii N-methyl-D-aspartat) în doză de 0,1 mg/kg corp de 2 ori pe zi, are efecte de în durerea cronică.

Dacă vom considera reumatismul cronic ca un „foc în casă", antiinflamatoarele nesteroidiene „supraveghează fumul", dar „nu pot stinge focul". De aceea în terapia modernă a formelor potenţial severe de AIJ vom folosi precoce medicamentele modificatoare de boală sau remisive.

Medicamente remisive

Aceste medicamente au fost apreciate pentru modificarea substanţială în evoluţia favorabilă a bolii, participând la inducerea remisiunii.

Numai trei medicamente antireumatice modificatoare de boală au fost dovedite ca eficiente în controlul activităţii bolii la copiii cu AIJ forme grave, şi anume: *Metotrexat*, *Sulfazalazină* şi mai recent agenţii biologici.

Metotrexat, un „imunomodulator" pe imunitatea mediată celular, scade concentraţiile de IL1 şi leucotriene la nivel sinovial.

Dozele recomandate sunt de 10-15 mg/m2/săptămână, iar în formele poliarticulare grave refractare, se recomandă 30 - 40 mg/m2/săptămână.

Răspunsul terapeutic începe în mod obişnuit în intervalul de 3 – 6 săptămâni şi pacientul poate să continue să-şi îmbunătăţească starea pentru următoarele 12 săptămâni sau chiar mai mult. Durata optimă a terapiei este necunoscută.

Sulfasalazina (Salazopirina), are efect antiinflamator şi imunosupresor pe activitatea limocitelor NK. Doza este de 40-60 mg/kg în 3-4 prize administrate la mese; doza maximă nu trebuie să depăşească 2 g/zi. Dacă răspunde bine, se poate reduce doza la 20-25 mg/kg/zi.

Sărurile de aur (cu administrare i.m. sau p.o.) sunt indicate în formele poliarticulare sau cu manifestări sistemice, când se vizează reducerea sau întreruperea corticoterapiei. Acţiunea favorabilă este dată de proprietăţile biofotonice ale moleculei de Au, care scad peroxinitratul din celulă.

Doza zilnică uzuală este de 0,1 – 0,2mg/kg/zi repartizată în 1-2 prize pe zi; dacă nu se obţin rezultate satisfăcătoare după 4-6 luni de tratament se poate creşte doza până la 6mg/zi.

Clorochina se administrează la începutul terapiei în doză de 12 mg/kg/zi şi apoi, pentru întreţinere se reduce la 4 - 6 mg/kg/zi. *Hidroxiclorochina* se administrează în doze de 5-7 mg/kg/zi, care pot preveni toxicitatea produsului.

Rezultatele pozitive apar după 5-6 luni de tratament; durata terapiei nu trebuie să depăşească mai mult de 2 ani.

D-penicilamina rămâne o alternativă în cazul intoleranţei la Metotrexat, Hidroxiclorochina şi Săruri de aur. Doza iniţială va fi de 5 mg/kg/zi timp de o lună, apoi se va creşte progresiv la 10-15 mg/kg/zi în funcţie de răspunsul terapeutic. Nu se recomandă depăşirea acestor doze pentru că există riscul unor efecte toxice în particular renale.

Ciclosporina A inhibă practic toate citokinele cunoscute până în prezent, are o acţiune intensă imunosupresoare, care se datorează capacităţii de a inhiba, în special, activitatea limfocitelor Th, cu repercusiuni asupra sintezei de IL_2. Eficacitatea a fost dovedită în special la pacienţii cu sindromul de activare al macrofagului. Dozele recomandate variază între 3-5 mg/kg/zi; toxicitatea medicamentului la aceste doze este mult redusă.

Clorambucilul este benefic la bolnavii cu forme de AIJ refractare la alte medicamente remisive şi care sunt complicate cu amiloidoză. Rata ridicată a mortalităţii (6%), inclusiv apariţia unor neoplazii cum ar fi leucemia, limitează utilizarea acestui medicament.

Talidomida a s-a dovedit eficace în tratamentul artritelor sistemice refractare, atât pentru manifestările sistemice cât şi pentru artrită. Având în vedere efectul teratogenic, este necesară observarea atentă a neuropatiilor periferice.

Azatioprina este eficientă mai ales în asociere cu corticoterapia pentru că poate reduce dozele de cortizon, atât în formele severe, cât mai ales în AIJ complicată cu amiloidoză renală. Tratamentul se începe cu 1 mg/kg/zi, p.o. sau i.v., doză care se poate creşte până la 2,5–5mg/kg/zi după 6-9 săptămâni de tratament, în cazul unor efecte clinice severe.

Clorambucilul, pare cel mai valoros în cazurile de AIJ complicate cu amiloidoză renală. Doza este de 0,1-0,2 mg/kg/zi, pe cale orală.

Agenţi biologici modificatori de boală

Utilizarea agenţilor biologici în tratamentul AIJ a revoluţionat mijloacele terapeutice, prin folosirea de noi molecule cu ţinte specifice direcţionate spre principalele citokine implicate în patogenia bolii, astfel că au îmbunătăţit mult condiţia vieţii pacienţilor pe termen scurt şi în funcţie de dovezile existente pe termen lung.

În prezent, agenţii biologici disponibili pentru utilizarea terapiei pacienţilor cu AJI (Tabel VIII), includ blocanţi ai TNF-alfa, diverşi agenţi anti interleukină-1 şi anti- receptorilor IL-6, T-celule de co-stimulare, inhibitori şi anticorpi împotriva antigenului limfocitelor B CD20 [42,43,44].

Inhibitori de TNF alfa

Etanercept (Enbrel), agent biologic obţinut prin inginerie genetică, şi-a dovedit eficienţa la nivel mondial şi este utilizat cu încredere de către medicii din întreaga lume.

Medicamentul Enbrel a intrat pe piaţa din România în anul 2003, iniţial legat de indicaţia sa în artrita juvenilă idiopatică. Pentru copiii diagnosticaţi cu această boală, Enbrel a însemnat singura şansă pentru o copilărie şi viaţă normală [45].

Enbrel este un agent biologic licenţiat pentru folosirea la copii cu vârste cuprinse între 4 şi 17 ani, cu AIJ poliarticulară activă moderată până la severă, care nu au la tratamentul cu Metotrexat în doză maximă timp de 3 luni; se recomandă să fie administrat subcutanat, în doză de 0,4 mg/kg corp de două ori pe săptămână.

Infliximab (Remicade) este un anticorp monoclonal uman anti-TNF alfa solubil şi TNFalfa legat de membrana celulară. Este recomandată Asocierea cu Metotrexat ca şi pentru Enbrel.

Tabel I. Agenţii biologici folosiţi/pregătiţi în terapia AJI [modificat după Hashkes 2010 (42)]

Medicamentul	Ţinta	Aprobat-FDA/ EMEA în AJI	Calea de administrare	Doza optimă
Etanercept (Enbrel)	TNF alfa	Poliarticulară > 4 ani EMEA > 2 ani FDA	Subcutanat de 2ori/ săpt.	0,8mg/kg/doză;FDA 0,4 mg/kg/doză Maxim50mg/doză
Infliximab (Remicade)	TNF alfa	NU	Perfuzie intravenoasă	6-10 mg/kg/doză la 4-8 săptăm.
Adalimumab (Humira)	TNF alfa	Poliarticulară > 4 ani FDA > 13 ani EMEA	Subcutanat	24mg/m^2/2 săpt. maxim40mg/doză
Anakinra (Kineret)	IL1	NU	Subcutanat	1-2 mg/kg/zi; maxim100mg/doză
Rilonacept (IL1 Trap- Laţ)	IL1	NU	Subcutanat	1,2-4,4 mg/kg/săpt
Abatacept (Orencia)	T-citotoxic asociat cu Ag4	Poliarticulară > 6 ani; EMEA- eşec la cel puţin un anti-TNF	Perfuzie intravenoasă	10 mg/kg/săpt. maxim 1g/4 săpt.
Rituximab (Rituxan)	Limfocit CD20	NU	Perfuzie intravenoasă	750mg/m^2/2 săpt. sau 375mg/m2; 4 doze săptămânal×4
Tocilizumab (MRA)	IL6	NU	Perfuzie intravenoasă	8-12 mg/kg la fiecare 2 săpt.

Legendă: FDA-Food Drug Administration; EMEA- European Medicines Agency.

Inhibitori ai receptorilor IL1

Anakinra, este identică cu receptorul natural antagonist IL-1 umani de non-glicosilate, (IL-1Ra), cu excepţia metioninei 1 N-terminal; se administrează în doză de 1m/kg corp/zi subcutanat pentru formele severe de AIJ nonresponsive la tratamentul cu metotrexat şi inhibitorii de TNF alfa.

Rilonaceptul este antagonist pe ambele componente ale receptorilor IL-1 alfa şi IL-1 beta, pare a fi cel mai bun inhibitor „in vivo” al IL-1 comparativ cu Anakinra.

Inhibitori ai IL6

Tocilizumab, anticorp uman monoclonal al receptorilor anti-IL-6 s-a dovedit foarte eficient în AIJ sistemice severe.

Corticosteroizii

Corticoterapia pe cale sitemică, trebuie limitată numai la cazurile excepţionale, deosebit de grave, care ameninţă viaţa sau în atunci când boala este atât de severă încât copilul este imobilizat la pat sau într-un scaun cu rotile.

Metil-prednisolon administrat câteva zile intravenos în *bolusuri de 30 mg/kg/zi* şi-a demonstrat eficacitatea în special pentru boala Still şi formele poliarticulare grave. Corticosteroizii sistemici cu toate că sunt cele mai puternice antiinflamatoare şi stopează eficient aferenţele nociceptive, vor fi administraţi pe numai ca o “punte” pentru altă medicaţie, datorită efectelor adverse majore [46].

Corticoterapia locală, intra-articular s-au dovedit foarte eficientă în reducerea durerii şi inflamaţiei, cu reacţii adverse minime.

Tratamentul iridociclitei ar trebui efectuat iniţial prin corticosteroizi topici, midriatice, timp de mai multe săptămâni sau chiar luni cu reevaluare periodică [43, 46, 47].

Dacă terapia locală nu dă rezultate, trebuie încercat tratamentul injectabil cu steroizi laterobulbar, subconjunctival sau dacă nu, pe cale generală.

III. METODE NEFARMACOLOGICE

În ciuda utilizării pe scară largă a medicamentelor remisive şi a noilor agenţi biologici cu eficacitate crescută, durerea rămâne problema majoră afectând puternic activitatea zilnică şi calitatea vieţii bolnavului.

Dintre metodele non-farmacologice de combatere a suferinţei bolnavului cu artrită menţionăm: kinetoterapia, tehnici cognitiv-comportamentale, meloterapia vibraţională, stimularea neuroelectrică transcutanată (TENS), laseroterapia, acupunctură şi metode chirurgicale.

Kinetoterapia va fi aplicată ca o terapie de primă intenţie în toate formele de boală, împreună cu cea farmacologică şi/sau alte modalităţi terapeutice.

Terapia fizică şi ocupaţională trebuie iniţiate precoce prin proceduri fizice, începând cu bolnavi imobilizaţi temporar la pat şi ulterior, continuată în săli speciale. Kinetoterapeutul trebuie să cunoască starea bolnavului, problemele fizice, stresul mental şi să stabilească un plan individualizat de tratament.

Kinetoterapia şi reabilitarea contribuie la ameliorarea stării metabolice a cartilajului, la reducerea numărul de articulaţii afectate, ameliorarea durerii, oprirea evoluţiei stadiului de boală. Programul are trei reguli fundamentale: 1. tratamentul să fie simplu, nedureros şi mai puţin costisitor; 2. exerciţiile de flexie şi forţă să fie particularizate; 3. toate fazele tratamentului să fie conduse de medicul specialist în balneofiziokinetoterapie.

Lasero-terapia este o metodă cu cel mai mare viitor în controlul inflamaţiei, durerii şi distrucţiilor articulare (Fig.2).

Stimularea Nervoasă Electrică Transcutanată (TENS) - poate fi o completare efectivă pentru managementul durerii la copil, fie ca modalitate terapeutică de sine stătătoare, fie utilizată în combinaţie cu alte forme de management al durerii (Fig.3).





a **b**

Fig. 2. a. Terapie cu laser intravenos; b Electrostimulare transcutanată

Meloterapia vibroacustică este un domeniu unanim recunoscut, similar cu kinetoterapia sau terapia ocupaţională (Fig.3). Fiecare obiect, fiinţă, inclusiv organele noastre, au o frecvenţă de vibraţie naturală, denumită “rezonanţă”.



Fig. 3 Meloterapie vibroacustică

Sunetul focalizat, utilizat cu intenţia de a îndepărta durerea copilului cu artrită, prin rezonanţă în interiorul creierului, stimulează şi eliberează molecule cu proprietăţi vindecătoare, potenţând astfel vibraţia corpului, a minţii şi spiritului.

Tehnicile cognitiv comportamentale (hipnoza, desensibilizarea, gândirea pozitivă şi relaxarea) folosite în managementul bolii: reduc durerea, redau încrederea în sine, stimulează speranţa în vindecare.

IV. ÎNGRIJIREA STOMATOLOGICĂ

Stomatologul antrenat în echipa pluridisciplinară va verifica permanent dacă totul merge bine şi după caz va orienta pacientul către un ortodontist. Ortodontistul va folosi diverse dispozitive de corecţie (aparate dentare) pentru a preveni şi corecta problemele cauzate de artrită, precum muşcătura incorectă (malocluziune).

Kinetoterapeutul va învăţa bolnavul tehnici adaptate de masticat, iar stomatologul va recomanda periuţe speciale de spălat pe dinţi, periuţe electrice şi metode de clătire care vor ajuta copilul să-şi menţină dinţii sănătoşi şi mestecatul normal [48].

V. TERAPIA CHIRURGICALĂ

Chirurgul ortoped pediatru participă în cadrul echipei pluridisciplinare la elaborarea diagnosticului, evitarea degradării articulare şi recuperarea funcţiei locomotorii.

Toate mijloacele terapeutice medicale şi de reeducare pot să se completeze în formele severe, cu manevre chirurgicale.

La pacienţii cu durere persistentă sau gravă şi limitare funcţională, intervenţia chirurgicală, cum ar fi sinovectomia este benefică pentru reducerea durerii.

Atunci când bolnavul nu răspunde la 2 administrări cu steroizi intraarticular, se propune după o perioadă de 3 săptămâni o sinovectomie prin artroscopie, urmată de o nouă infiltrare pentru uscarea articulaţiei.

Artroplastia este o altă opţiune pentru articulaţia distrusă de artrită, însă această opţiune trebuie întârziată cât mai mult posibil, ca o ultimă eventualitate [49].

Artroplastia practicată în centre specializate duce la ameliorarea durerii şi funcţionalităţii pacienţilor care erau înainte condiţionaţi de scaunul cu rotile.

În cazul distrucţie articulare severe, este nevoie de o intervenţie chirurgicală majoră - proteză totală de şold sau genunchi, dar numai după terminarea creşterii [50].

VI. EDUCAŢIA PENTRU PROMOVAREA STĂRII DE SĂNĂTATE

Educaţia pacientului şi familie referitoare la boală este esenţială în complianţa la tratament şi include prezentarea situaţiei într-un mod realist, etapele de tratament pe care trebuie să le parcurgă în cadrul unui plan individualizat, mijloacele de tratament farmacologic şi nefarmacologic, reacţiile adverse ale unor medicamente sau proceduri etc.

Atunci când copilul cu durere articulară se va adresa într-o primă etapă medicului din reţeaua de medicină primară, acesta după o anamneză şi un examen clinic complet, în funcţie de gravitatea

cazului, va recomanda analize uzuale şi în funcţie de rezultate obţinute, va prescrie mijloace fizice pentru câteva zile, o medicaţie simptomatică sau va dirija pacientul la specialistul din policlinică.

După 7 - 10 zile de la prima consultaţie medicul de familie, poate constata că durerea a dispărut (a fost o sinovită, artrită reactivă virală etc.) sau dacă durerea articulară persistă, atunci copilul bolnav împreună cu analizele uzuale efectuate, va fi dirijat la medicul specialist din policlinica arondată.

Medicul specialist din policlinică, după un istoric amănunţit, examen fizic complet şi analize paraclinice suplimentare, va evalua pacientul şi parametrii paraclinici; în funcţie de situaţie va dirija bolnavul înapoi la medicul de familie cu recomandări de tratament (dacă boala nu este gravă) sau va trimite bolnavul în secţia de pediatrie a celui mai apropiat spitalul arondat.

Medicul specialist din spitalul orăşenesc, judeţean sau municipal va investiga bolnavul complet pentru a-i pune un diagnostic şi un tratament corect.

În cazul când boala nu a fost depistată sau starea bolnavului este deosebită, medicul specialist trebuie să dirijeze pacientul către o unitate specializată cu mai multe posibilităţi de investigaţie şi specialişti cu mare experienţă în durere (Clinică universitară, Clinică privată, internă sau externă).

Primul medic specialist care a pus diagnosticul va întocmi un plan concret de îngrijire cu setarea scopurilor şi etapelor de tratament, după care dirijează bolnavul cu un membru al familiei spre medicul din reţeaua primară.

Tratamentul va fi realizat de o echipă pluridisciplinară care se va compune din: medicul de familie, specialistul reumatolog, psiholog, neuropsihiatru, neurolog, ORL, gastro-enterolog, infecţionist, ortoped, asistent medical, asistent social, kinetoterapeut, şcoala şi comunitatea, cu participarea activă a bolnavului şi familiei.

Pentru succesul planului de management general al pacientului cu durere cronică reumatismală este foarte important ca în fruntea echipei multidisciplinare să se afle medicul de familie ca coordonator pe îngrijire primară, incluzând domeniile de reabilitare fizică şi psihologică.

Medicul de familie va avea grijă ca planul tratamentului de îngrijire să fie adaptat situaţiei fiecărui bolnav în parte, să fie adresat tuturor factorilor în toată complexitatea lor, incluzând factorii fizici, biologici, stare psihologică, credinţe, la fel de bine ca şi pentru familie, mediu social sau şcolar (modelul biopsihologic).

Participarea activă a pacientului şi memebrilor din familie sau tutuore la planul de îngrijire este esenţială pentru asigurarea unei remisiuni de durată a bolii.

Medicul din medicina primară este obligat să explice pacientului (dacă este un copil mare cu intelect normal) şi/sau familiei, că boala lui este cronică şi evoluţia poate fi ondulantă, cu ameliorări, mai mult sau puţin spectaculare şi agravări; boala ar putea să persiste în ciuda unui tratament corect sau să disparǎ complet şi după mulţi ani, când el va fi adult, să reapară.

Atunci când educaţia medicală este limitată familia şi pacientul vor întreprinde cercetări pe cont propriu. Pacienţii bine-informaţi vor epata şi chiar persifla medicul ignorant, şi-şi vor lua o responsabilitate proprie pentru îngrijirea lor.

Toate deciziile de îngrijire medicală trebuie să fie înţelese de către bolnav, familie şi etnia din care face parte pacientul, să fie adaptate vârstei, sexului, mediului cultural şi spiritual pentru a reduce simptomele, îmbunătăţi funcţiile şi reda sănătatea.

Informaţiile cu privire la vârstă, boală şi la dezvoltare, sunt parte integrantă a managementului durerii cronice reumatismale la copilul şcolar şi adolescent.

Educaţia referitoare la boală este solicitată în special de adolescenţii cu AJI şi de părinţii lor, şi în altă ordine de idei, s-a dovedit a fi foarte bună pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii şi pentru a-i motiva să lupte cu boala cronică.

Studii recente efectuate pe adolescenţi cu AJI, din ţări cu nivel socio-economic ridicat au descoperit că şi aceştia au un grad sub-optimal de cunoştinţe referitoare la boală [51, 52].

AJI creează copilului şcolar numeroase dificultăţi de achiziţii academice datorită absenţelor prelungite, greutăţilor în încadrarea perfectă în colectivitate, limitării activităţilor fizice şi problemelor de orientare profesională.

Restricţia de mişcare, joacă şi activităţi sportive, pot fi dăunătoare atât dezvoltării fizice, cât şi psihice. Toţi pacienţii cu durere cronică ar trebui să participe zilnic la un program de exerciţii fizice şi/sau de fitness individualizat.

Supraprotecţia familială trebuie să fie evitată; ea creează o stare de dependenţă care, adesea, se transformă la adolescenţă, într-un climat de revoltă faţă de boală, familie şi medici.

Alegerea unei meserii se va face într-o manieră realistă, ţinând cont de preferinţele copilului, dar şi de posibilităţile lui funcţionale [53].

În timpul evoluţiei bolii cu durere cronică orice modificare apărută trebuie monitorizată prin parametrii statistici corespunzători dezvoltării fizice normale (înălţime, greutate, status pubertal, vârstă, sex, mediul social de provenienţă), psiho-sociale şi cognitive comportamentale (preocupări şcolare, activităţi recreaţionale).

AJI nu este considerată astăzi o afecţiune benignă, pentru că o treime dintre pacienţii la vârsta copilăriei vor avea parte de boală activă în perioada lor de adult, iar 60% dintre adulţii tineri prezintă limitări ale activităţilor zilnice [51].

Managementul social şi psihologic ar trebui de asemenea să se refere şi la dezvoltarea cognitivă şi psiho-socială al copiilor cu artrită.

Durerea cronică, absenţele şcolare, oboseala, depresia, asimetria corporală, substratul familial, relaţia de cuplu şi dezvoltarea identităţii sexuale, toate au un impact major şi trebuie să fie discutate încă de la o vârstă fragedă a copilului pentru ca acesta din urmă să fie capabil să îşi dezvolte întregul său potenţial de adult.

Adolescenţa este o perioadă foarte importantă în viaţa copilului, relaţia lui cu boala şi preocuparea celor apropiaţi este critică, nu numai cu privire la motivul apariţiei bolii dar şi cu privire la auto-protejarea sa precum şi asupra vocaţiei sale.

În legătură cu aceste aspecte există şi efecte negative în starea generală de sănătate şi în calitatea vieţii cotidiene şi în ciuda faptului că ei au primit o educaţie aferentă cu privire la riscurile bolii, în cadrul acestei categorii de persoane există o rată foarte mare a şomajului.

In bolile reumatologice durerea articulară se prezintă sub aspectele durerii inflamatorii, dar boala de baza este mult mai intricată iar funcţia reparatorie nu este evidentă.

AJI este una dintre cele mai comune boli cu durere cronică din perioada copilăriei cu incidenţă similară cu cea a diabetului zaharat insulino-dependent, dar care este probabil încă foarte puţin cunoscută.

EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, PROGNOSTIC

AJI este o boală diferită de Artrita Reumatoidă a adultului, iar ţinta tratamentului o reprezintă inducţia rapidă a controlului bolii pentru a preveni distrugerile articulare şi dizabilităţile funcţionale, astfel ca bolnavul să poată duce o viaţă normală.

Pentru a putea fi pe deplin viabile medicamentele împotriva durerii trebuie să fie sigure, fără să altereze funcţia senzorială şi starea fiziologică de alertă sau funcţia cognitivă.

Pe termen scurt unii bolnavi au un prognostic bun, în timp ce analiza pe termen lung arată că o treime din ei prezintă această boală şi la maturitate.

De aceea AJI este considerată a fi o cauză majoră de durere cronică ireductibilă, morbiditate, invaliditate, tulburări psiho-comportamentale şi ne adaptare socială

În ciuda descoperirilor recente şi aprobarea noilor terapii cu agenţi biologici, rezultatele pe termen lung ale tratamentului aplicat în AJI sunt încă contradictorii, dar eforturile cercetările clinice printr-o colaborare multicentrică internaţională aduc speranţa unui viitor mai bun.

Evoluţia naturală a bolii prezintă o mare variabilitate şi se raportează în funcţie de forma clinică.

AIJ a fost mult timp considerată o boală autolimitată. Studii recente arată că 70% dintre pacienţii cu poliartrită şi 50% cu oligoartrită, continuă să aibă o boală activă în perioada de adult tânăr.

In formele cu debut sistemic: 50% din cazuri vor prezenta remisiuni fără recurenţe; restul de 50% vor avea poliartrită, din care: 33% cu formă distructivă severă şi anomalii de creştere.

Studii longitudinale au demonstrat că bolnavii care au avut în primele 6 luni de la debut vârsta mică, incidenţă crescută a manifestărilor sistemice, asociate cu hiperleucocitoză, hipoalbuminemie şi trombocitoză, au evoluat în următorii 5 - 10 ani spre o poliartrită cronică distructivă

Alte studii pe termen lung au arătat că între 25% şi 50% din foştii bolnavi cu AIJ necesită intervenţii chirurgicale majore, inclusiv înlocuirea unor articulaţii mari (genunchi şi şold) şi un procent de 40% au disabilităţi semnificative şi mari nevoi sociale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Poduval M, Bhaskar A. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Updated: Apr 20, 2009. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/1259999-overview Accessed Ian 5, 2011.
2. Rheumatology Mythbusters: Thirteen Things About Rheumatic Diseases That Just Aren't True. Released:11/8/2010. Available at: http://www.medicalnewstoday.com/articles/207011.php Accessed Ian 7, 2011.
3. Ailioaie C. Artrita juvenilă idiopatică. In: Goţia S, editor. Pediatrie, Boli respiratorii, boli cu mecanism imun, hepatologie. Iaşi: Vasiliana'98; 2008. p113 - 137.
4. Inflammatory Diseases. Available at: http://www.upmc.com/HospitalsFacilities/Hospitals/Magee/SpecialtyServicesWomenMen/InflammatoryDiseases/Pages/InflammatoryDiseases.aspx Accessed Jan 15, 2011.
5. Efthimiou P, Markenson JA. Role of biological agents în immune-mediated inflammatory diseases. South Med J. 2005 Feb;98(2):192-204. http://www.thefreelibrary.com/Role+of+biological+agents+in+immune-mediated+inflammatory+diseases-a0130400516
6. Petty RE. Clinical presentation of rheumatic disease: the child. In: Isenberg D, Maddison P, Woo P, et al, eds. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004:8-19.
7. Dollfus D, Hafner R, Hofmann HM. et al. . Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease. Arch Ophthalmol. 2000; 118:1386-1392. Available at: Syndromehttp://archopht.ama-assn.org/cgi/reprint/118/10/1386.pdf Accessed Ian 23, 2011.
8. Aboín-González S, Aldanondo-Fernández de la Mora I, García-Acebes CR. et al. Exacerbation of skin lesions during fever în a patient with chronic infantile neurologic cutaneous articular (CINCA) síndrome. Actas Dermosifiliogr. 2008 Jul-Aug; 99 (6):481-4.
9. Russell IJ. Fibromyalgia Syndrome: Presentation, Diagnosis, and Differential Diagnosis. Primary Psychiatry. 2006;13(9):40-45 Rheumatology Mythbusters: Thirteen Things About Rheumatic Diseases That Just Aren't True. Released:11/8/2010. Available at: http://www.medicalnewstoday.com/articles/207011.php Accessed Ian 7, 2011.
10. The 74th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, November 17, 2010, Atlanta. Available at:http://www.rheumatology.org/about/newsroom/2010/2010_01_33.asp Accessed Ian 7, 2011.
11. Arthritis Impact Expected to Soar CDC Report Finds. ATLANTA, Oct. 7, 2010. Available at: http://www.prnewswire.com/news-releases/arthritis-impact-expected-to-soar-cdc-report-finds-104494934.html Accessed Ian 7, 2011.
12. Ailioaie C. Aspecte actuale în artrita cronică la copil, Editura Vasiliana '98, Iaşi, 1999.
13. Ailioaie C. Boli imune şi alergice la copil. Editura TEHNOPRESS, Iaşi, 2003.
14. Ailioaie C. Contribuţii la tratamentul Artritei Cronice Juvenile. Teză de doctorat. U.M.F. „Gr. T. Popa", Iaşi, 1996.
15. Reiff AO. Developments în the treatment of juvenile arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5:1485-1496.
16. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005; 294:1671-1684.

17. Ailioaie C, Ailioaie LM. Managementul non-farmacologic al durerii cronice musculo-scheletale la copil şi adolescent. În: Goţia S editor. Durerea acută şi cronică la copil, Ed. Vasiliana'98, Iaşi, 2009, 286 - 347.
18. Ailioaie C, Ailioaie LM. Reumatismul cronic la copil şi adolescent. În: Managementul durerii cronice reumatismale. Ed. PIM, Iaşi, 2009, 129-146.
19. Andersson Gäre B, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study: II: outcome. J Rheumatol 1995; 22:308-19.
20. Flatö B, Aasland A, Vinje O, Förre Ö. Outcome and predictive factors în juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. J Rheumatol 1998; 25:366-75.
21. Harcke HT, Mandell GA, Cassell ILS. Imaging techniques în childhood arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23:523-44.
22. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. 4th Edition. Philadelphia: Saunders; 2001. p.265.
23. O'Garra A., Arai N. The molecular basis of T helper 1 and T helper cell differentiation. Trends Cell. Biol., 2000, 10:542.
24. Chen Z, Laurence A, Kanno Y. et al. Selective regulatory function of Socs3 în the formation of IL-17-secreting T cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:8137.
25. Veldhoen M., Hocking R, Atkins J, Locksley RM, Stockinger B. TGF beta în the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation on IL-17 - producing T cells. Immunity, 2006, 24:179.
26. Kolls J, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity, 2004, 21:467.
27. Christen U, von Herrath MG. Initiation of autoimmunity. Current Opinion în Immunology 2004; 16(6): p. 759–767.
28. Chu CQ, Field M, Feldmann M, et al. Localization of tumor necrosis factor alpha în synovial tissues and at the cartilage-pannus junction în patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991; 34:1125–1132.
29. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, et al.The Role of TNFa and IL1 în Rheumatoid Arthritis. In: Goronzy JJ WC, ed. Current directions în Autoimmunity. Vol 3: Basel: Karger; 2001:188 –199.
30. Saklatvala J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan în cartilage. Nature 1986; 322:547–549.
31. Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, et al. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. Nature 1983; 306:378 –380.
32. Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J: Interleukin-6 în synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 1988, 31:784-788.
33. Gabay C: Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther 2006; 8, Suppl 2:S3.
34. Cascao R, Moura A, Rosario IP, et al. Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation în untreated early rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R196.
35. Mourao AF, Canhao H, Sousa E, Cascao R, da Costa JB, de Almeida LS, Oliveira ME, Gomes MM, Queiroz MV, Fonseca JE: From a neutrophilic synovial tissue infiltrate to a challenging case of rheumatoid arthritis. Acta Reumatol Port 2010, 35:228-231.
36. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, Miossec P: Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 1999, 42:963-970.
37. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ: Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. Gerontology 2009, 55:250-258.
38. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. Blood 2010, 115:335-343.
39. Ailioaie LM. Durerea inflamatorie articulară. In: Ailioaie C, editor. Managementul durerii cronice reumatismale, Iaşi: PIM; 2008: 91-118.
40. Kamen DL. Tangpricha V. Vitamin D and Molecular Actions on the Immune System: Modulation of Innate and Auto-Immunity. Journal of Molecular Medicine. 2010 May;88(5):441-50.
41. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders.Autoimmun Rev. 2010 May;9(7):507-510.

42. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. the safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. Reviews. Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6: 561–571.
43. Hayward K, Wallace CA. Recent developments în anti-rheumatic drugs în pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Review. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:216.
44. Borg AA. Biologic treatments în rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Review Article. Available at: http://www.docstoc.com/docs/44266827/Biologic-treatments-in-rheumatoid-arthritis-and-juvenile-idiopathic. Accessed Jan 9, 2011.
45. Enbrel - o poveste de succes. Available at: http://romastru.ro/detaliu.aspx?eID=26&t=bizValue Accessed Jan 9, 2011.
46. Kimura Y., Walco G A., Treatment of Chronic Pain în Pediatric Rheumatic Disease, Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3(4):210-218.
47. Cassidy JT and Petty RE., *Textbook of Pediatric Rheumatology,* edn 5 Philadelphia: Elsevier Saunders, Eds; 2005.
48. Ailioaie LM, Elemente de kinetoterapie în artrita cronică la copil, în Gotia S, Boli reumatismale şi kinetoterapia la copil. Ed. Tehnopress, Iasi, 2004: 305-61.
49. Touzet P. Place de la chirurgie dans le traitement de l'arthrite chronique juvenile. Rev Prat Paris, 1994; 44:2601-6.
50. Wallace CA. Current Management of Juvenile Idiopathic Arthritis. Best Practice &Research în Clinical Rheumatology. 20(32) 279-300. 2006.
51. Jordan A, McDonagh E J. Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective, Pediatr Radiol 2006; 36: 734–742.
52. Reiff OA. Juvenile Rheumatoid Arthritis: New Perspectives în Treatment. Medscape Rheumatology, 2008. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/571688_1 Accessed Ian 5, 2011.
53. Ailioaie C. Terapia durerii din artrita juvenilă idiopatică. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat, Iaşi, 2005, (109), 4, Supl.2: 197 – 201.

XI.3. ARTRITA REACTIVĂ

C. AILIOAIE

DEFINIŢIE

Artrită reactivă este o boală reumatismală, manifestă predominant prin artropatie inflamatorie nesupurativă, dezvoltată la distanţă de o infecţie digestivă, genito-urinară sau stimulare antigenică.

Boala apare mai frecvent la persoanele cu predispoziţie genetică, purtătoare de antigen leucocitar uman (HLA)–B27.

Termenul de artrită reactivă este utilizat pentru a defini inflamaţia articulară (căldură, durere şi tumefacţie) apărută după o infecţie virală, bacteriană sau oricare altă stimulare antigenică. În pofida numelui său, boala nu se limitează numai la manifestări de tip artrită, ci are un caracter sistemic.

Artrita reactivă cunoscută şi sub numele de sindrom Reiter este o boală care se exprimă prin inflamaţie cu durere articulară persistentă de peste 6 săptămâni, simptome cutaneo - mucoase, oculare, urinare şi genitale.

Numele de sindrom Reiter, este un semn de omagiu adus medicului norvegian Hans Reiter, care a descris pentru prima dată în anul 1916 boala unui ofiţer german din primul război mondial, care suferea de artrită, uretrită şi conjunctivită, precedate de un episod infecţios diareic.

Reiter a descris triada clasică manifestă prin: artrită, uretrită şi conjunctivită. în acelaşi an (1916), Fiessinger şi Leroy publică un caz similar cu sindrom conjunctivo-uretro-sinovial secundar unei dizenterii.

Această boală caracterizată prin triada clasică mai sus menţionată, este întâlnită în literatura germană şi anglo-saxonă sub numele de sindrom Reiter, iar în literatura franceză ca sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy.

Denumirea de sindrom Reiter sau Reiter-Fiessinger-Leroy este considerată de ordinul trecutului şi înlocuită cu cea actuală de artrită reactivă.

Artrita reactivă aparţine prin manifestările clinice similare cu categoriilor de boli reumatismale juvenile de tipul spondilartropatiilor seronegative care includ: spondilita ankilozantă, artrita psoriazică, artropatiile asociate cu boli inflamatorii intestinale şi alte forme de artrite juvenile idiopatice.

Dar, evidenţierea cauzelor etiologice care declanşează boala în relaţie cu predispoziţia genetică şi evoluţia relativ favorabilă, o deosebeşte subtipurile de artrită juvenilă idiopatică cu care are caractere comune.

Artrita reactivă se defineşte ca fiind artropatia inflamatorie care apare la 1 - 4 săptămâni după o infecţie digestivă sau urogenitală, mai ales la persoanele purtătoare de moleculă HLA B-27.

Artrita reactivă prezintă două aspecte particulare şi anume se diferenţiază de artritele infecţioase pentru că toate culturile din lichidul sinovial sunt negative şi există artrite reactive care nu pot fi clasificate ca spondiloartropatii seronegative pentru că au alta poartă de intrare şi nu asociază antigenul HLA B27, aşa cum este cazul celor poststreptococice.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa artritei reactive este în conexiune directă cu epidemiile produse de infecţiile intestinale cu Salmonella, Shigella sau Yersinia şi variază considerabil de la o ţară la alta, după condiţiile socio-economice şi raportarea autorilor. S-a demonstrat că dintre copiii care au avut o toxiinfecţie alimentară, 1 şi 2% au dezvoltat ulterior o inflamaţie articulară persistentă.

În acelaşi timp s-a dovedit că prevalenţa infecţiilor cu Chlamidia creşte incidenţa artritei reactive. Studiile raportate în perioada 1988-1990, în Norvegia arată că anual infecţia cu chlamidia a indus 4 cazuri de artrită reactivă la 100.000 subiecţi din populaţia generală, iar bolile enterice bacteriene 5 cazuri noi pe an la 100.000 persoane.

Frecvenţa artritei reactive în SUA este apreciată astăzi la 3,5 cazuri / 100.000 copiii / an. Studii recente au demonstrat că 1-3% din toţi copiii cu uretrite nespecifice au prezentat ulterior cel puţin un episod de artrită.

Artrita reactivă afectează toate grupele rasiale, dar este mai frecventă la rasa albă. Atunci când apare la rasa neagră, vom găsi o corelaţie negativă cu molecula HLA B 27.

Artrita reactivă afectează mai frecvent copilul mare şi în special adolescentul de sex masculin; dar poate fi întâlnită la toate vârstele începând cu perioada de sugar. Atunci când boala apare după o infecţie venerică raportul între sexul masculin şi feminin este de 5-10:1, iar după cea gastroenteritică este de 1:1.

ETIOPATOGENIE

În ceea ce priveşte etiologia artritei reactive, toate studiile sunt de acord că aceasta este de natură infecţioasă.

Factorul care declanşează artrita reactivă este considerat cel infecţios enteral exprimat prin tulburări de tranzit cu diaree sau infecţia urogenitală manifestă prin uretrită, prostatită, epididimită, vaginită, cervicită, care sunt exprimate printr-o scurgere muco-purulentă, disurie, polakiurie, dureri lombare etc.

Componenţi nucleici bacterieni (ARN, ADN) au fost identificaţi în lichidul sinovial sau prelevatul bioptic.

Germenii bacterieni asociaţi cu artrita reactivă sunt în general enterici sau venerici şi cuprind: Shigella flexneri, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Streptococcus viridans, Mycoplasma pneumonia, Cyclospora, Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, şi Yersinia pseudotuberculosis.

Totuşi, cauza cea mai frecventă a artritei reactive la copil o constituie infecţia cu germeni din sfera enterală.

Infecţiile cu punct de plecare respirator, produse mai frecvent de Streptococi şi Mycoplasma pneumonie, pot fi la originea artritelor reactive.

Artrita reactivă poststreptococică este un termen utilizat pentru a descrie o artrită persistentă, care nu răspunde la antiinflamatoarele nesteroidiene, în cazul copilului cu o infecţie streptococică faringiană recentă.

Agenţii virali menţionaţi cel mai frecvent în conexiune cu inflamaţia articulară persistentă sunt: virusul rubeolic, virusurile hepatitice, parvovirusul tip B-$_{19}$ etc.

Infecţia cu HIV poate produce un tablou clinic foarte variat la nivelul aparatului locomotor, de la simple artralgii până la simptome cu o gravitate deosebită. Cea mai frecventă manifestare musculosheletală la bolnavii infectaţi cu HIV este artrita reactivă cu evoluţie spre spondilartropatie ankilozantă. Sindromul lui Reiter se poate întâlni la 11% dintre pacienţii infectaţi cu HIV. Implicarea articulară de tip spondilartropatie şi a pielii (manifestări psoriaziforme) sunt aspectele clinice caracteristice pentru infecţia HIV avansată.

Vaccinarea şi efectele autoimune ale acesteia asupra articulaţiilor, au fost publicate recent în literatura de specialitate.

Factorii genetici joacă un rol foarte important în susceptibilitatea faţă de această boală, pentru că un procent de 65 până la 96% din cazurile cu artrită reactivă sunt purtătorii moleculei HLA-B_{27}.

În patogenia artritelor reactive a fost identificate unele perturbări ale imunităţii mediate celular, cât şi ale imunităţii umorale; totodată sunt implicaţi şi alţi factori. Antigenul HLA-B_{27} joacă un rol foarte interesant în patogenia acestei boli.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice la debutul bolii cuprind semne cu caracter general uşoare cum ar fi: stare de indispoziţie, oboseală, inapetenţă, febră, la care se adaugă cele musculoscheletale (mialgii, inflamaţie articulară asimetrică, dureri lombare cu iradiere în regiunea fesieră sau a coapselor).

Simptomele bolii de bază apar în mod obişnuit pe parcursul a 1 – 2 săptămâni şi numai ocazional după 3 – 4 săptămâni, de la un episod de uretrită/cervicită, diaree sau stimulare antigenică.

Triada clasică completă - artrită, uretrită, conjunctivită este întâlnită numai la 35% din cazuri, restul au o exprimare variabilă.

Anamneza şi examenul fizic complet relevă heterogenitatea manifestărilor clinice pe care le putem grupa în următoarele categorii de simptome:

Simptome musculo-scheletale reprezentate de: mialgii, artralgii, artrită şi entezită.

Artrita debutează după o agresiune antigenică, în mod tipic de o manieră asimetrică, prin durere, inflamaţie şi impotenţă funcţională la nivelul articulaţiilor mari, cel mai adesea genunchi sau gleznă (forma oligoarticulară).

În unele cazuri poate să existe o inflamaţie extinsă şi durerea cu disabilitate funcţională să afecteze un număr mai mare de articulaţii (forma poliarticulară). Cu totul ocazional, artrita reactivă lezează articulaţiile mici de la nivelul mâinilor şi/sau picioarelor.

La debutul bolii sau în mod special în stadiile mai tardive, bolnavii acuză adeseori dureri la nivelul coloanei vertebrale şi a articulaţiei şoldului (sacroileită).

Entezita, tendinita şi tendovaginita sunt manifestări inflamatorii musculoscheletale prezente în majoritatea cazurilor cu artrită reactivă.

Artropatia asociată cu inflamaţia locală a zonei de inserţia a tendonului pe os (entezopatie) este o caracteristică specifică bolii; ariile cele mei frecvent afectate sunt la nivelul oaselor calcaneene, talare şi subtalare. Entezita articulaţiilor mici interfalangiene realizează aspectul comun de „falange în supozitor".

Simptome oculare: conjunctivita este cea mai comună manifestare, exprimată prin secreţii mucopurulente, chemosis şi irita

Inflamaţia diferitelor structuri oculare, unilaterală sau bilaterală, constituie o altă manifestare clasică a tabloului clinic al bolii. Bolnavii prezintă adeseori: eritem conjunctival, senzaţie de arsură, prurit, fotofobie, durere şi mai rar diminuarea acuităţii vizuale. La copilul mic aceste simptome pot trece mult timp neobservate.

Simptome genito-urinare: disurie, polakiurie, secreţii uretrale, leziuni ulcerative sau hiperkeratozice.

Artrita reactivă se însoţeşte uneori de cistită, prostatită şi balanită circinată (care se aseamănă întrucâtva cu keratodermia).

Simptome cutaneo-mucoase: balanită circinată, keratodermie blenoragică, ulceraţii mucoase.

Aspectul cel mai interesant al leziunilor cutanate este asemănarea deosebită cu psoriazisul, atât din punct de vedere clinic, cât şi histologic.

Infecţiile digestive şi genito-urinare: recurente, aseptice.

Copiii cu artrită reactivă acuză adeseori dureri abdominale, uneori recurente cu episoade diareice, fără ca un agent patogen să fie izolat în coprocitogramă sau coproculturi.

Alte manifestări ale bolii cuprind: limfadenopatia, splenomegalia, epistaxis, durerile toracice produse de revărsate pleurale, cardita şi nefropatia.

DATE PARACLINICE

Examenele de laborator vor fi orientate în funcţie de datele de anamneză care ne ghidează gândirea clinică spre etiologia probabilă declanşatoare a bolii.

Astfel că pe lângă examenele uzuale cum ar fi: hemoleucogramă, sumar de urină, reactanţi de fază acută, vom solicita investigaţii speciale pentru dovada infecţiei bacteriene (coprocitogramă, coproculturi, uroculturi, exudat faringian) sau virale.

Detectarea infecţiei virale recente se poate realiza prin evidenţierea rapidă a antigenului viral folosind tehnica RT-PRC (reverse transcriptase polymerase chain reaction) sau a anticorpilor prin teste specifice ELISA.

Pentru infecţia cu Chlamidia este preferabil ca în fiecare caz de artrită reactivă să se determine direct anticorpii prin imunofluorescenţă sau ADN-ul bacterian prin tehnica PCR (polymerase chain reaction). Când suspicionăm această etiologie cultura nu prezintă prea mare încredere, dar serologia este folositoare în multe cazuri.

Factorul reumatoid, celulele lupice şi anticorpii antinucleari sunt negativi. Cercetarea moleculei HLA-B27 ne poate fi utilă atunci când semnele extraarticulare nu sunt prezente. Prezenţa antigenului se corelează cu afectarea axială, cardită şi uveită.

Atunci când avem o hiperproteinemie cu gamapatie monoclonală prezentă împreună cu un VSH crescut peste 60 mm/h suntem obligaţi să cercetăm infecţia cu HIV.

Artrocenteza prin artroscopie permite studiul cavităţii articulare, a paternnurilor vasculare, lichidului articular şi se impune în special atunci când avem o monoartrită, pentru a exclude artrita septică.

Analiza lichidului sinovial poate evidenţia exudat cu leucocite între 5000-50000/mm3 cu predominanţa polimorfonuclearelor, glucoza este redusă, complement crescut şi culturile sunt negative

În lichidul sinovial se întâlnesc macrofage pline cu debriduri nucleare şi leucocite intacte.

Biopsia de sinovială ne arată o imagine histopatologică de aspectul unei inflamaţii nespecifice; în schimb imunohistochimia, tehnica PCR şi hibridarea moleculară sunt utile în depistarea antigenilor infecţioşi.

În timpul unui puseu acut din artrita reactivă vom avea leucocitoză cu polinucleoză, proteina C reactivă crescută, fracţiunile C3 şi C4 ale complementului crescute, VSH şi alţi reactanţi de fază acută patologici; iar în cazul evoluţiei cronice toţi aceşti parametrii sunt uşor modificaţi sau unii chiar normali.

Imunologia evidenţiază factorul reumatoid negativ, anticorpi antinucleari negativi şi molecula HLA B27 pozitivi la 60-80% din cazuri.

Examenul radiologic în stadiul timpuriu al bolii nu remarcă nici o modificare, dar examenul prin rezonanţă magnetică nucleară, echografia articulară sau tomografia computerizată pot să depisteze precoce osteopenia şi eroziunile cartilajului.

Examenul radiologic al articulaţiilor implicate în faza cronică evidenţiază modificări care constau în periostita, eroziuni marginale, anchiloză, entezită, sacro-ileită unilaterală.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele de anamneză care au un rol foarte important precum şi pe examinarea clinică, analizele de laborator cu prezenţa sindromului inflamator şi a serologiei HLA B27 pozitive.

Diagnosticul clinic de artrită reactivă este susţinut de cele 4 afectări majore: artrită, entezită, conjunctivită şi leziuni cutaneo-mucoase.

Pentru diagnosticul de artrită reactivă nu există nici un test sau marker paraclinic specific. în vederea susţinerii diagnosticului pozitiv s-a propus un scor clinic care trebuie să cuprindă două sau mai multe simptome (obligatoriu unul să fie din sistemul musculoscheletal) după cum urmează:

- oligoartrită asimetrică
- dactilită („degete în supozitor"), durerii regiunea calcaneeană, achiliană sau alte entezite
- cervicită sau diaree cu în antecedentele recente apariţiei bolii
- conjunctivită sau irită
- ulceraţii genitale sau uretrită

Diagnosticul pozitiv este confirmat prin anamneză, istoricul bolii, examenul fizic complet şi investigaţiile paraclinice.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu artrite infecţioase, în special cea gonococică (frecvent întâlnită la sexul feminin) fără asocierea cu molecula HLA B27 care este de tip poliarticular, fără

entezită precum şi cu alte spondiloartropatii seronegative: artrita psoriazică (teren genetic, evoluţie cronică, modificări radiologice caracteristice).

În cadrul diagnosticului diferenţial trebuie să excludem afecţiunile de tipul spondilartropatiei Reiter – like şi alte entităţi cu simptomatologie similară:

- Entezita în raport cu artrita
- Bolile inflamatorii cronice intestinale
- Boala Lyme
- Reumatismul articular acut
- Artrita septică
- Tenosinovitele şi tendonitele
- Conjunctivita, irita, uveita
- Gonoreea
- Sifilisul
- Sarcoidoza
- Alte artrite reactive şi spondilartropatii juvenile.

TRATAMENT

Dacă simptomele nu cauzează un disconfort prea mare, cel mai bine este ca medicaţia să fie evitată, deoarece boala nu are un tratament specific.

Pentru ca tratamentul să aibă succes este nevoie de o echipă de specialişti şi nu de un singur medic, iar aceasta ar trebui să cuprindă: medicul reumatolog pediatru sau medicul specialist pediatru, medicul specialist de familie, oftalmolog, ginecolog, urolog, dermatolog şi chirurg ortoped.

Tratamentul farmacologic al artritei reactive poate fi împărţit în două categorii: în primul rând, antibioticele – pentru a trata infecţia iniţială declanşatoare, dacă aceasta persistă; în al doilea rând, terapia simptomatică şi patogenică.

În infecţia tractului gastrointestinal, căilor aeriene superioare sau tractului genital, sunt necesare antibiotice pe cale orală timp de 7-10 zile, sau mai mult. La copilul cu vârsta mai mare de 8 ani, se foloseşte Doxicilina (Vibramicina) în doză de 2-5 mg/kg/zi, per os, divizat în două prize, fără a depăşi 200 mg/zi.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene formează baza terapiei, pentru că reduc inflamaţia şi permit astfel, o mai bună recuperare locomotorie. Indometacin (Indocid) se administrează la copilul peste vârsta de 12 ani, în doză de 1-2 mg/kg/zi, per os, divizat în două prize; cu totul excepţional 4 mg/kg/zi, fără a se depăşi 150-200 mg/zi. Meloxicam (Movalis) inhibitor selectiv de COX2 se va administra la pacienţii cu probleme gastro-intestinale sau renale, în doză de 0.15 – 0.3 mg, până la 15 mg/zi.

Familia şi copilul mare trebuie consiliaţi pentru complianţa la terapia cu AINS care poate controla durerea.

Administrarea tratamentului cu corticosteroizi pe cale orală are eficienţă redusă sau este ineficientă.

Formele poliarticulare severe sau de artrită în puseu acut atunci când asociază şi alte manifestări extra-articulare, pot să beneficieze de steroizi administraţi intravenos în bolusuri de Metil prednisolon, sau de administrări scurte pe cale orală cu Prednison, în doze mici.

Tratamentul cu steroizi administraţi local intra-articular are acceptul tuturor reumatologilor, pentru că este sigur şi foarte eficient pe termen scurt.

Corticoterapia intra-articulară se realizează după eliminarea lichidului sinovial când se va introduce un preparat steroidian retard sau peri-lezional în cazul entezitei.

Un procentaj mic de pacienţi cu simptome severe, care nu pot fi controlaţi cu nici unul dintre medicamentele menţionate anterior, vor primi medicamente de fond "medicamente modificatoare de boală", sau remisive (Metotrexat, Salazoprină, Remicade, Etanercept, Azatioprină, etc).

Sulfasalazina (Azulfidin) este folosită în managementul rectocolitei ulceroase administrată în clisme reduce inflamaţia de la nivelul colonului şi scade răspunsul inflamator sistemic prin inhibarea prostaglandin sintetazei. Dozele pentru copii peste 2 ani sunt de 40-60 mg/kg/zi, p.o. divizate în 3-6 doze; după ameliorarea simptomelor doza se reduce la 20-30 mg/kg/zi.

Agenţii biologici inhibitorii de TNF precum Etanercept, Infliximab şi Adalimumab, pot fi utilizaţi în formele severe refractare la terapiile remisive cu Salazopirină şi Metotrexat.

Terapia fizică şi ocupaţională trebuie iniţiate precoce, începând cu bolnavii imobilizaţi temporar la pat şi ulterior, continuată în săli speciale.

Tratamentul leziunilor oculare se va realiza prin administrarea de corticosteroizi sub formă de picături, injecţii subconjunctivale, sau pe cale sistemică în cazurile severe, la care se asociază şi midriatice.

Administrarea empirică de antibiotice de tipul Eritromicinei oculare poate să prevină sau să stăpânească o infecţie conjunctivală sau corneană.

Leziunile de la nivelul pielii cum ar fi: keratoderma blenoragica, balanita circinată se tratează cu corticosteroizi (Hidrocortizon valerat – Cortaid, Dermacort, Wetcort), iar manifestările dermatologice uşoare se vor folosi agenţi keratinolitici, cum ar fi: acidul salicilic mentolat, sau; în cazurile severe, bolnavul va primi retinoizi sau Metotrexat.

Formele foarte severe pot impune gesturi chirurgicale: sinovectomia prin artroscopie; iar, după terminarea creşterii, artroplastia (proteză totală de şold) în caz de distrucţie articulară importantă.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII. PROGNOSTIC

Artrita reactivă este cel mai adesea o boală cu manifestări acute fie ca un puseu autolimitat, în care pacientul prezintă doar un episod în evoluţie sau pusee intermitente de boală cu restituţio ad integrum între puseele de boală.

Evoluţia şi prognosticul artritei reactive sunt, în general, bune. Durata de evoluţie a bolii variază de la câteva zile, la câteva săptămâni. Chiar pacienţii cu forme severe de boală, obligaţi să rămână la pat, pot să spere în recuperarea totală.

Rareori apar forme cronice cu evoluţie ondulantă fără perioade de normalitate între atacuri.

Studiile efectuate pe o perioadă de 2 ani, menţionează că 60% din cazuri intră în remisiune, 15% prezintă recăderi, 25% au artrită persistentă – dintre care un procent redus cu pelvispondilită.

Un procent de 20% din cazuri vor dezvolta artrită cronică, fiind nevoite să-şi schimbe locul de muncă.

Studiile pe termen lung au arătat că între 15 şi 50% dintre bolnavi vor avea perioade de reactivare după intrarea în remisiune a primului atac.

Formele severe, distructive cu spondilita secundară apar foarte rar. În definirea prognosticului putem utiliza un scor care ne arată dacă evoluţia artritei este severă.

Acest scor utilizat pentru definirea prognosticului este folosit pentru adult şi cuprinde următorii parametrii:

- prezenţa coxitei – 4 puncte
- VSH mai mare de 30mm/oră – 3 puncte
- limitarea mobilităţii coloanei vertebrale lombare – 3 puncte
- răspuns slab la AINS – 3 puncte.
- dactilită – 2 puncte
- oligoartrită cu debut sub vârsta 16 ani – 1 punct.

Atunci când scorul depăşeşte 7 puncte obiectivează artrita reactivă severă; în evoluţie complicaţia majoră poate fi cancerul colorectal.

Trebuie să menţionăm că în această boală recurenţele sunt frecvente şi ele pot fi triggerate de noi episoade infecţioase, sau de factori de stres nespecifici.

Perioada asimptomatică dintre recurenţe poate să dureze câţiva ani, dar niciodată nu vom şti când artrita reactivă va reveni.

MĂSURI DE PREVENIRE

În cazurile cu simptome oculare, este recomandabil ca pacientul să fie monitorizat prin cabinetul oftalmologic, pentru a preveni invaliditatea oculară.

Bolnavul cu artrită reactivă poststreptococică va primi profilaxia secundară cu derivate de betalactamine sau macrolide, pentru a preveni recăderile şi leziunile cardiace.

Bolnavul şi familia trebuie să evite toxiinfecţiile alimentare, iar adolescentul să-şi ia precauţii pentru a evita expunerile la infecţiile transmise pe cale sexuală.

Toate persoanele cu istoric familial de artrită reactivă care au o viaţă sexuală activă ar trebuie să se protejeze în timpul contactului sexual.

Fostul bolnav care călătoreşte în locuri unde există un risc înalt pentru îmbolnăvire prin diaree, trebuie să ia măsuri speciale în ceea ce priveşte pevenirea prin vaccinare, apa băută şi mâncarea netratată termic.

XII.1. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

ALIN CONSTANTIN IORDACHE, C. IORDACHE

Definiţie: Hipertensiunea intracraniana este ansamblul tulburarilor care apar dupa creşterea volumului continutului cranian. Sindromul apare fie datorita dezvoltarii unui proces expansiv intracranian, fie acumularii în exces a lichidului cefalorahidian, fie cresterii patului vascular, prin vasodilatatie activa sau pasiva, cu turgescenta cerebrala, fie aparitei unui edem cerebral perifocal sau generalizat.

Mecanismul patogenic al hipertensiunii intracraniene (HIC) este creşterea volumului unei componente normale intracraniene fără scăderea corespunzătoare a volumului celorlalte două componente şi / sau apariţia unui volum suplimentar endocranian.

Creşterea volumului parenchimului cerebral apare prin: leziuni înlocuitoare de spaţiu intraparenchimatoase : hematom intracerebral, tumoră cerebrală, abces; creşterea volumului parenchimului prin edem cerebral, difuz sau localizat; vasodilataţie marcată („creier congestiv“); leziuni mixte traumatice : dilacerare cerebrală.

Compresiunea parenchimului cerebral poate fi produsă de : un proces înlocuitor de spaţiu extraparenchimatos : hematom subdural, extradural etc ; tumora extracerebrală : meningiom, neurinom etc. sau în hidrocefalia internă obstructivă de diverse etiologii .

Edemul cerebral este o reacţie nespecifică cerebrală faţa de mulţi factori care perturbă bariera hematoencefalică cu creşterea conţinutului hidroelectrolitic din parenchimul cerebral.

Hipertensiunea intracraniană este împărţită clasic în două grupe principale: hipertensiune intracraniană apărută în procesele expansive intracraniene şi hipertensiunea intracraniană pseudotumorală apărută în alte boli decît procesele expansive intracraniene, cunoscută şi sub numele de pseudotumor cerebri.

Clasificarea HIC:

- HIC parenchimatoasă- apare în în procesele expansive intracraniene (tumori cerebrale, hematoame intracraniene, abcese cerebrale etc.), în edemul cerebral traumatic, în ischemia cerebrală cu edem cerebral hipoxic, în intoxicaţii generale cu neurotoxine etc.
- HIC vasculară apare cînd creşterea presiunii intracraniene (PIC) este secundară tulburărilor circulaţiei sanguine, cerebrale sau extracerebrale.
- HIC prin tulburările dinamicii LCR-ului . Tulburările de dinamică ale LCR-ului pot fi: tulburări ale circulaţiei LCR-ului de la formare pînă la rezorbţie şi tulburări ale trecerii LCR-ului în sistemul de drenaj venos (rezorbţie

Simptomatologie:

a) ***Simptome*** *principale:* cefaleea, varsaturile şi staza papilara. Cefaleea este matinala, la început localizata, mai tarziu generalizata, şi are trei caractere de mare importanta pentru diagnostic: aparitia recenta, absenta unei cauze locale (sinuzite etc), accentuarea de efort, stranut, tuse, uneori aparitia la cea mai mica miscare a capului. Diminua dupa varsaturi şi este foarte rezistenta la terapia obisnuita. Varsaturile apar mai frecvent dimineata, uneori se produc la schimbarea de pozitie a bolnavului, în special la mişcările capului. O forma particulara este varsatura „in jet", fara greata. Varsaturile nu sunt în legatura cu alimentaţia. Staza papilara, datorata stazei venoase, este un semn capital. Papila nervului optic are marginile sterse, iar injur, focare hemoragice. La început vederea este normala, dar pe masura dezvoltarii atrofiei optice, aceasta scade pana la orbirea definitiva. ***Simptome*** *accesorii:* crize epileptice, localizate sau generalizate, tulburari psihice (reducerea activitatii intelectuale, diminuarea memoriei, dezorientare şi confuzie, somnolenta şi chiar coma), tulburari

oculare (scăderea acuitatii vizuale sau diplopie), hipoacuzie, astenie, tulburari digestive, hipertermie şi hipersudoratie şi semne de deficit motor.

Diagnosticul este precizat de o serie de examene paraclinice: examenul oftalmologic, radiografia craniana simpla (modificarea seii turcesti, amprente digitale, dehiscenta suturilor, calcificari intratumorale), electroencefalografia (pune în evidenta leziunea şi uneori o localizeaza). Ventriculografia precizeaza diagnosticul topografic. Angiografia cerebrala evidentiaza tumorile cerebrale.

Forme clinice *etiologice:*

a) *Tumorile cerebrale:* acestea pot fi *secundare* sau *primitive.* Tumorile secundare sunt metastaze ale unui cancer visceral. Cele mai frecvente tumori primitive sunt glioamele, meningioamele (tumori ale meningelor), neurinoamele acustice, tumorile congenitale vasculare (angioame), glandulare (adenoame hipofizare). Dupa localizarea tumorii se deosebesc: tumori prefrontale, caracterizate prin euforie, puerilism, pierderea simtului autocritic, tulburari de mers (ataxie frontala), aparitia reflexelor de apucare fortata; tumorile regiunii frontale ascendente se manifesta prin crize de epilepsie jacksoniana; tumorile parietale se manifesta prin tulburari senzitive, imposibilitatea efectuarii mişcărilor adecvate unui scop; tumorile occipitale, prin halucinatii vizuale şi hemianopsii; tumorile temporale epilepsie temporala, afazie.

b) *Abcesul cerebral:* cauza cea mai frecventa este otita netratata, dar apare şi dupa meningite purulente, traumatisme craniene, supuratii la distanta (abces pulmonar, bronsiectazie, flegmon perinefretic) etc. Sindromul de hipertensiune intracraniana este insotit de pierdere rapida în greutate, febra, hiperleucocitoza.

c) *Alte cauze* sunt: tuberculoamele, hematoamele, encefalopatia hipertensiva, toxice, accidentele alergice etc.

Tratamentul este raportat la etiologia sindromului. Terapia depletiva - glucoza 33%, sulfat de magneziu, manitol 20% (500 ml în perfuzie), este eficace în caz de edem cerebral. Intervenţia chirurgicala este singurul tratament eficace în tumorile cerebrale, conditionat de un diagnostic şi o intervenţie precoce

XII.2. EDEMUL CEREBRAL

ALIN CONSTANTIN IORDACHE, C. IORDACHE

Progresele din ultimele decenii în ştiinţele fundamentale: chimie, farmacologie, neuropatologie, medicina experimental au dus la contribuţii la perfecţionarea tehnicilor de obiectivare experimentala, paraclinică şi clinică, rezultând în final o mai buna cunoastere a patologiei edemului cerebral; prin aceasta s-a ajuns la perfecţionarea mijloacelor de prevenire şi combatere a edemului cerebral.

Exista în literatura numeroase lucrări care încearcă să clasifice diferite tipuri de edem cerebral după diferite criterii. Din punct de vedere clinic evolutiv putem împarti edemul cerebral în:

I. Supraacut- care se observa în timpul operaţiilor neurochirurgicale în special la copii, apare extrem de rar şi numai dacă sunt lezate anumite zone din lobul orbitar sau planşeul ventriculului IV; acest tip de edem cerebral cedează uneori la administrarea de NaCl 10% i.v. dar nu cedează la nici o altă medicaţie.

II. Edemul cerebral acut- entitate polimorfă

III. Edemul cerebral "cronic" care uneori poate avea caracter de pseudotumoare nu cedează la NaCl 10%.

Edemul cerebral reprezintă o tulburare a dinamicii vasculotisulare caracterizata fie printr-un exces de transudatie fie printr-un deficit de resorbtie lichidiana. în ambele situatii efectul este acumularea de lichid în spatiile pericelulare şi perivasculare care duce la creşterea volumului creierului. Edemul cerebral propriu-zis trebuie diferentiat de „falsul edem", adica creşterea neparenchimatoasa de volum pe seama turgescentei hemodinamice şi a distensiei ventriculare. Se descriu trei tipuri de edem cerebral: citotoxic, vasogenic şi interstitial. Edemul citotoxic se manifesta prin acumulare intracelulara a lichidului şi se observa în substanta alba şi în cea cenusie; bariera hematoencefalica nu este alterata. Edemul cerebral vasogenic apare predominant în substanta alba, se caracterizeaza prin acumularea lichidului în spatiile extracelulare şi se insoteste de alterarea barierei hematoencefalice; acest tip de edem a fost produs experimental prin agentii chimici, termici sau mecanici; acesta se intalneste în jurul tumorilor cerebrale (glioblastom, metastaze), în inflamaţii (meningoencefalite, abcese cerebrale) şi în traumatismele cranio-encefalice. Edemul interstitial se manifesta prin patrunderea fortata a LCR în tesutul cerebral periventicular. Edemul cerebral poate fi localizat sau difuz, uni-sau bilateral. Sediul cortical al leziunilor s-ar explica prin faptul ca stratul muscular este mai subtire în arterele substantei cenusii (cortex) decat în cele din substanta alba. Edemul cerebral intereseaza substanta cenusie pana la limita fibrelor arcuate. Deseori se pot observa şi multiple hemoragii petesiale. Microscopic modificarea principala este necroza fibrinoida a peretilor arteriolelor şi uneori a arterelor mici. Vasele interesate şi pierd structura normala, au pereti ingrosati, lumenul arterelor şi al capilarelor este obstruat cu trombi de fibrina, extravascular, de asemenea, exista depozite fibroase.

Etiologic, edemul cerebral apare ca o reactie nespecifica în cadrul accidentelor cerebro-vasculare, în procesele expansive intracraniene, în traumatismele cranio-encefalice, în hipertensiunea arterială maligna, în procesele inflamatorii de tip meningoencefalic, în unele encefalopatii, toxice, alergice, insolatie. Simptomatologia clinica poate fi explicata prin mecanismul de ruptura a barierei hematoencefalice, în cadrul edemului hipertensiv.

Simptome cardinale ale edemului cerebral sunt:

- cefaleea intensa, cu exacerbari paroxistice, uneori cu caracter migrenos, acompaniata de greturi şi varsaturi;
- fenomenele vizuale cu aspectul unor obnubilari tranzitorii ale vederii, ambliopie, tulburari de camp vizual sau aspectul de cecitate corticala

- paroxismele epileptice apar cu mare frecventa şi de toate tipurile;

- denivelarea constiintei este foarte variabila ca intensitate,mergand de la o stare de somnolenta pana la confuzie şi chiar coma;

- tulburarile psihice imbraca tabloul de tip confuzie,labilitate afectiva, comportament impulsiv, stari asteno-disforice, alterarea intelectului mai rar aspecte psihotice;

Concepţiile asupra patogeniei edemului cerebral au fost dominate de controversa dacă spatiul extracelular este sau nu funcţional.

Din unele lucrări rezultă că există un spaţiu extracelular foarte mic în sistemul nervos central, dar care este funcţional. În mare parte însă, rolul de spaţiu extracelular în sistemul nervos este preluat de celulele gliale care sunt bogate în **Na**, sărace în **K** şi care sunt sediul principal al leziunilor în edemul cerebral.

Aceste date de patogenie a edemului cerebral au fost precizate cu tehnica de fixare a ţesutului cerebral prin freezing-drying sau freezing-substitution şi anume imersând ţesutul în momentul recoltării direct în azot lichid la - 180^{0}C, ceea ce diminuează artefactele prin tehnicile clasice de fixare: perfuzia la animale şi imersia la om direct în glutaraldehidă la $+4^{0}$C. Cu aceste metode s-au răsturnat concepţiile după care spaţiul extracecelular în sistemul nervos central nu ar fi funţional.

Există numeroase opinii asupra localizării fluidului de edem în edemul cerebral, asupra compoziţiei şi concentraţiei în diferiţi compuşi (proteine, electroliţi), asupra diferitelor tipuri de edem şi încercări de a clasifica edemele dupa aceste criterii.

In anul 1967 se arată că edemul cerebral nu este o leziune unică şi se deosebesc două tipuri lezionale:

- *Edemul vasogenic*- tip edemul traumatic sau experimental modelul prin aplicare locală a frigului

- *Edemul citotoxic*- tip edemul din bolile generale sau experimental modelul prin intoxicaţie cu diferiti blocanţi metabolici: 2,4 DNP, 6-aminonicotinamida.

În tipul de edem cerebral vasogenic s-a dovedit experimental că în zona traumatică este lezată bariera hemato-encefalică. Electroliţii şi proteinele se răspândesc la distanţă de aria traumatizată în substanţa albă, în raport cu timpul scurs din momentul producerii edemului cerebral. Studii cu substanţe de tip peroxidaza cu greutate moleculara 43000, au dovedit că joncţiunile strâmte reprezintă bariera responsabilă de prevenirea pătrunderii trasorului în parenchim alături de infestarea glială.

În edemul citotoxic, leziunea interferează cu diferite trepte ale metabolismului energetic din celula glială. În intoxicaţia experimentală cu trietilzinc, cu 2,4 dinitrofenol, este inhibată fosforilarea oxidativă, în intoxicaţia cu 6-aminonicotinamidă se produc piridin dinucleotide din NAD sau NADH ce duc la insuficienţă de coenzime în reacţia de transfer de electroni în lantul respirator; de asemenea, inhibă dehidrogenazele NADP- dependente. Acest tip de tulburare metabolică este intâlnit în clinică în boli generale, ca: uremie, comă hepatică, intoxicaţii cu diferite substanţe; în final este afectat echilibrul gradientelor ionice cu preluarea în exces de apă şi Na de către celula glială. Fluidul de edem este sărac în proteine.

Obiectivarea experimentală şi clinică a prezenţei edemului cerebral şi verificarea eficacităţii diferitelor metode terapeutice în raport cu faza evolutivă şi cu tipul lezional, este foarte dificilă.

Coroborarea datelor clinice cu cele paraclinice: EEG, ECHO, angiografia carotidiană, serioangiografia, studiile cu izotopi, măsurarea continuă a presiunii intracraniene prin diferite metode urmată de computerizarea rezultatelor, ne dau date nesigure şi indirecte.

Singura metoda sigura, dar rar folosită în afara serviciilor de neurochirurgie este examenul ţesutului cerebral prin craniectomie sau puncţie transorbitară cu examinarea materialului prin diferite tehnici de MO sau ME.

Deşi există numeroase lucrări asupra diferitelor metode terapeutice, nu se cunosc măsuri speciale de combatere a edemului cerebral, bazate pe anumite principii patogenice. În toate cazurile de edem cerebral, o condiţie obligatorie o reprezintă asigurarea unei respiraţii adecvate şi a unui debit

sanguin tisular corespunzător; de asemenea, se impun unele reguli generale şi unele restricţii, ca: folosirea, în cazurile în care bănuim prezenţa unui edem cerebral, a soluţiilor saline izotone în cantităţi limitate la bilanţ minim, limitarea aportului de K^+, a glicozizilor cardiaci în faza acută dacă pacientul nu este un cardiac cunoscut cu semne de decompensare.

- *Osmoterapicele şi diureticele*

Este cunoscută modificarea de volum a creierului care se produce prin administrarea de soluţii hipotone sau hipertone. Efectul deshidratant al soluţiilor hipertone este prezent în special dacă nu există o lezare a barierei hematoencefalice, deci un efect în edemul cerebral citotoxic. Solutiile hipertone ca şi diureticele acţionează predominant pe ţesutul periedematos.

Majoritatea substanţelor din această categorie au dezavantajul că produc în grade diferite fenomenul de creştere secundară a presiunii intracraniene cu accentuarea edemului cerebral – fenomen numit *rebound*. Unele din ele, în special după administrări repetate, produc diferite grade de tulburări electrolitice, uneori foarte grave, ca de exemplu: hiperpotasemia produsă de manitol.

Dintre ele se folosesc : glicerolul *per os* sau i.v., sulfatul de Mg, glucoza hipertonă care are şi rol energodinamic, NaCl 10%-20%; aproape complet abandonate pentru dezavantajele lor: sorbitolul, urea hipertonă, pe craniu deschis provoacă un puternic fenomen rebound, albumina umana.

Soluţiile hipotone de glucoza 5% sau amestecurile de electroliţi în concentraţie subosmolară duc la creşterea presiunii intracraniene şi provoacă sau accentuează edemul cerebral, fapt care a determinat pe numeroşi autori să interzică folosirea acestor soluţii în toate cazurile în care se presupune prezenţa hipertensiunii intracraniene cu edem cerebral ca în boli acute grave ale sistemului nervos central sau în stări acute cu interesare cerebrala (hipoxie, hipovolemie, come). În aceste cazuri se recomandă perfuzarea i.v de soluţii saline normotone, limitate la bilanţ minim.

Masuri de combatere a edemului cerebral şi a cresterii presiunii intracraniene

Pozitionarea corecta a pacientului: ridicarea capului la 300 fata de nivelul patului

Reducerea moderata a aportului de lichide

Evitarea administrarii de solutii hipo-osmolare

Osmoterapie:

- manitol 0,25-0,50 g/Kg i.v. în bolus în primele 30 minute, iar ulterior la interval de 6 ore în scopul pastrarii unei osmolaritati serice > 310-315 mosmol/kg
- glicerol:
  - po 4 x 50 g
  - iv în solutie 10%, 10 ml/kg la interval de 3-4 ore
- diuretice: furosemid 1 mg/Kg i.v.

THAM: 1mmol/kg iv 15 minute, se poate continua cu 0,25 mmol/kg în perfuzie continua cu atingerea unui ph arterial 7,5-7,55

Hiperventilaţie: la o presiune partiala a CO2 de aproximativ 30 mm Hg

Thiopental: 250 mg iv în bolus

Tratamente neurochirurgicale:

- decompresiune
- drenaj LCR
- rezectia tesutului infarctat

Hipotermia

Edemul cerebral, însoţit uneori de convulsii şi comă, poate apărea la pacienţi în timpul sau după hemodializă efectuată în timp prea scurt. În aceste cazuri, plasma devine hipotonă prin epurarea substanţelor osmoactive, ceea ce duce la crearea unui gradient de o parte şi de alta a barierei

hematoencefalice cu atragerea apei în ţesutul cerebral rămas hiperosmotic din cauza vitezei mai reduse de epurare prin bariera hematoencefalică faţă de membrana de dializă.

Toate principiile de hidratare- deshidratare şi osmoterapie trebuie să respecte menţinerea unor cât mai bune condiţii rheologice, de debit sanguin cerebral adecvat, un grad suficient de hemodiluţie şi vâscozitate sanguină.

- *Terapia cu corticosteroizi*

Este dominată înca de un empirism accentuat. Se ştie de la primele aplicări terapeutice ale corticosteroizilor că acţiunea lor este lentă, efectele se instaleaza dupa cel puţin 24 ore de la prima administrare.

Din acest motiv sunt recomandate pentru combaterea pre şi postoperatorie a edemului cerebral în intervenţii neurochirurgicale administrate în doze mari şi prelungite.

Mineralocorticoizii au dezavantajul că produc retenţie de apă şi Na, efect evident în special la pacientul cu edem cerebral acut, la care se pare că hidrocortizonul accentueaza edemul.

Faptul ca mineralocorticoizii accentueaza edemul cerebral a determinat pe numeroşi autori în lucrări clinice şi experimentale să folosească glucocorticoizi de tip dezametazona, susţinând că aceştia au efecte mai mici de retenţie a apei şi Na, prin absenţa hiperaldosteronismului secundar.

Hormonii steroizi nu au efecte favorabile în edemele citotoxice ca în bolile acute metabolice- coma hepatică. Au efect favorabil în edemele peritumorale, în edemele traumatice şi experimental în edemul cerebral prin aplicarea locală a frigului pe durată intactă.

Bazaţi pe ideea combaterii hiperaldosteronismului, au fost utilizati cu bune rezultate antagoniştii aldosteronici de tip spironolactona în combaterea edemului cerebral.

S-au obţinut rezultate favorabile în tratamentul edemului cerebral prin administrarea de aldosteron, bazaţi pe ideea corectării permeabilităţii crescute a barierei hematoencefalice existente în edemul cerebral prin prezenţa unei insuficienţe de suprarenale. Mecanismul de corectare a permeabilităţii crescute a barierei hematoencefalice stă la baza mecanismului de acţiune a tuturor corticosteroizilor.

Efectul favorabil al spironolactonei se explică prin stimularea secreţiei de aldosteron ca urmare a administrării de spironolactonă. În cazurile în care găsim o presiune intracraniană crescută şi situaţia pacientului este critică, se poate administra aldactona intraventricular cu bune rezultate.

- *Terapia de protectie şi refacere a permeabilităţii de membrană în sistemul nervos central.* Experimental a fost demonstrat rolul protector al administrării de THAM, antiacidotic major cu greutate moleculara 124 şi ATP în edemul cerebral produs prin administrarea de 2,4 DNP în artera carotidă la şobolan. Anterios, Fox a citat acţiunea antiedem cerebral a THAM-ului la om, dar a considera această substanţă ca un diuretic osmotic, calitate care este secundara. ATP acţionează prin integrare directă în metabolismul celulei gliale.

Se poate aplica această medicaţie combinată în terapia edemului cerebral la om, bazandu-ne pe urmatoarele criterii:

1. Depăşirea anumitor limite de pH determină edem cerebral
2. ATP trece bariera hematoencefalică, THAM-ul de asemenea.

În terapia edemului cerebral s-au descris efecte favorabile prin administrarea unor complexe de aminoacizi unor pacienţi cu leziuni acute grave traumatice.

Mai mulţi autori au arătat efectul favorabil al glucozei hipertone ca substrat energodinamic de refacere a permeabilităţii de membrană în edemul cerebral.

Thiamina cu structura de grup prostetic al carboxilazei, produce decarboxilarea alfacetoacizilor. Prin acest mecanism s-a dovedit experimental şi clinic că are efecte favorabile în combaterea edemului cerebral prin creşterea rezistenţei ţesutului cerebral la hipoxie şi ameliorarea fluxului sanguin cerebral.

Este dovedit ca excesul de K^+ în spatiul extracelular produce sau agraveaza edemul cerebral, prin mecanismul blocării schimburilor de membrană ceea ce a facut pe unii autori să recomande limitarea aportului de K^+ la bilanţ minim. acelaşi efect de blocare a schimburilor de membrană în

sistemul nervos central în edemul cerebral acut îl au şi glicolizii cardiaci de tip ouabaină, care se recomandă a fi folosiţi numai dacă pacientul este un cardiac cunoscut şi dacă prezintă semnele evidente ale unei decompensări cardiace.

Toate aceste date ne permit sa afirmăm că medicaţia amintită protejează şi limitează extinderea leziunii celulei gliale şi ajută la refacerea permeabilităţii de membrană în sistemul nervos central, limitând în felul acesta extinderea leziunii edematoase. Aceasta medicaţie reprezintă aplicarea la sistemul nervos, la terapia edemului cerebral a noţiunii de reanimare celulara, de terapie intensivă de refacere a permeabilităţii şi protecţie a membranelor celulare.

Edemul cerebral poate fi combătut şi prin alte mijloace ca: drenajul lichidului cefalo-radihian, hipotermia moderata, decompresiunea chirurgicala, hiperventilaţia mecanică cu valori +30-50% de scurtă durată, adesea intraoperator etc., metode care se folosesc cu indicaţii precise şi urmărind continuu evoluţia răspunsului la aplicarea acestor măsuri.

BIBLIOGRAFIE

1. C. Arseni. Tratat de neurologie. Ed. Medicala 1979, 689-693
2. Qureshi AI, Suarez JI (2000). "Use of hypertonic saline solutions în treatment of cerebral edema and intracranial hypertension" (HTML). *Critical Care Medicine* 28 (9): 3301–3313. doi:10.1097/00003246-200009000-00032. PMID 11008996.
3. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S, Edwards NA, Oldfield EH (1996). "Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability în rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factor" (HTML). *Journal of Clinical Investigaţion* 98 (6): 1400–1408. doi:10.1172/JCI118927. PMID 8823305. PMC 507566. http://www.jci.org/articles/view/118927.
4. Van Osta A, Moraine JJ, Mélot C, Mairbäurl H, Maggiorini M, Naeije R (2005). "Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics în normal subjects" (HTML). *STROKE* 36 (3): 557–560. doi:10.1161/01.STR.0000155735.85888.13. PMID 15692117. http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/36/3/557.
5. Raslan A, Bhardwaj A (2007). "Medical management of cerebral edema". *Neurosurgical focus* 22 (5): E12. doi:10.3171/foc.2007.22.5.13. PMID 17613230.

XII.3. CONVULSIILE ŞI EPILEPSIILE

GEORGETA DIACONU

Patologia neurologică a copilului este dominată de manifestări critice cerebrale epileptice şi neepileptice a căror semiologie este deosebit de polimorfă.

Crizele epileptice se produc la copiii de toate vârstele ridicând probleme legate de etiologie, tratament şi prognostic.

Definiţii

Termenul de epilepsie derivă din cuvântul grecesc „επιλαμβανειν” care înseamnă „a fi luat prin surprindere” şi indică o modalitate de reacţie a creierului la stimuli foarte variaţi, care se traduce clinic prin crize cu debut brutal şi neaşteptat.

Criza epileptică, descărcare paroxistică anormală a neuronilor cerebrali care implică o depolarizare haotică a acestora şi propagarea descărcării la teritorii mai mult sau mai puţin extinse din creier determină modificări motorii, senzitivo-senzoriale, comportamentale, emoţionale şi EEG.

➲ Criza poate fi pur electrică fără manifestări clinice.

➲ Criza poate fi doar clinică fără manifestări EEG, ea fiind generată de structuri cerebrale profunde.

➲ Crizele recurente pot fi facilitate de o leziune a sistemului nervos sau de o predispoziţie genetică.

Trebuie subliniat că epilepsia nu este sinonimă cu crizele epileptice; ele pot reprezenta simptomul unei afecţiuni generale, metabolice, locale neurologice, etc.

Epilepsia este o boală cronică cerebrală de etiologie variată, definită de prezenţa crizelor de natură sigur epileptică şi de criteriul evolutiv, constituit din tendinţa acestora de a se repeta în absenţa factorilor declanşatori cunoscuţi la intervale mai mult sau mai puţin lungi.

➲ Criza unică sau două crize iniţiale care se produc în aceeaşi zi nu sunt epilepsie.

➲ Criza unică ce se însoţeşte de o leziune cerebrală (semne neurologice, retard mental, modificări neuroimagistice) sau de anomalii EEG este epilepsie.

➲ „Crizele acute”, determinate de tulburări acute ale structurii sau metabolismului cerebral sau sistemic (hipoglicemie, droguri, sincope) ce apar la mai puţin de 1-2 săptămâni de la episodul acut nu sunt epilepsie.

➲ „Epilepsia activă” defineşte pacienţii care au în antecedente cel puţin două crize izolate în precedenţii 5 ani care n-au fost generate de febră, alcool sau alte cauze ocazionale şi care sunt sub tratament antiepileptic.

O criză epileptică izolată sau prezenţa alterărilor EEG de tip epileptic în absenţa crizelor clinice nu justifică diagnosticul de epilepsie. Această subliniere este importantă deoarece există manifestări critice epileptice care apar numai în situaţii specifice, ele nefiind prezente în lipsa factorului declanşator.

Crizele provocate de o patologie cerebrală acută sau triggeri extracerebrali, cât şi apariţia lor la un individ normal ca răspuns la anumiţi factori declanşatori sunt denumite crize *ocazionale sau accidentale* (convulsii febrile, convulsii eclamptice, crize precipitate de consum de alcool).

Epidemiologie

Prevalenţa epilepsiilor în rândul populaţiei pediatrice este de 4-6 cazuri/1000 copii şi este relativ uniformă în ţările cu dezvoltare socio-economică similară. Ea poate ajunge la 4-5% în Mexic, în unele ţări din America de Sud şi Africa unde infecţiile cerebrale, complicaţiile perinatale şi traumatismele craniene sunt foarte frecvente (1).

Incidenţa epilepsiilor la copii şi adolescenţi este cuprinsă între 50-100 cazuri noi la 100000 locuitori pe an.

Incidenţa variază cu vârsta, astfel ea este foarte înaltă în copilăria timpurie, prezintă apoi o scădere la vârsta adultă şi creşte din nou la persoanele în vârstă.

Incidenţa specifică în funcţie de sex arată o frecvenţă mai mare la sexul masculin, raportul M/F fiind de 1,1-1,7.

Incidenţa specifică în funcţie de tipul crizei şi etiologie raportată în literatura de specialitate arată că în cele mai multe cazuri nou diagnosticate în primii 5 ani de viaţă, epilepsia se manifestă prin crize cu debut generalizat. După această vârstă crizele parţiale complexe şi cele secundar generalizate reprezintă de regulă cele mai frecvente tipuri, respectiv circa 60%.

În aproximativ jumătate din cazurile la care s-a identificat cauza, afecţiunea preexistentă este fie paralizia cerebrală, fie retardul mental.

Studiul incidenţei sindroamelor epileptice arată că epilepsia absenţă a copilăriei reprezintă 10-15% din cazurile de epilepsie, epilepsia mioclonică juvenilă 5%, epilepsia benignă rolandică şi variantele ei 10% din totalul epilepsiilor.

Incidenţa cumulativă (modificarea prevalenţei în diferite momente ale vieţii) este de 2-4%.

➲ O criză unică accidentală se întâlneşte la 5% din populaţie.

➲ Convulsiile febrile simple apar la 5% din copii.

➲ 1 din 20 de persoane are o criză accidentală şi 1 din 200 are epilepsie.

➲ Epilepsia apărută după vârsta de 20 de ani este considerată o epilepsie cu debut tardiv.

Epilepsia în populaţia generală:

➲ La o populaţie de 1 milion locuitori 5000-10000 vor avea epilepsie activă. Vor apărea 500 cazuri noi/an şi un număr asemănător va prezenta o singură criză şi respectiv convulsii febrile.

➲ O treime din epileptici au <1 criză/an, o treime < 12 crize/an şi o treime > 1 criză/lună (20% dintre aceştia au > 1 criză/săptămână).

Etiologia epilepsiilor este de regulă multifactorială, factorii genetici intricându-se cu cei dobândiţi în perioada ante-, peri- şi postnatală, preponderenţa unora asupra altora determinând epilepsiile idiopatice sau simptomatice.

Particularităţile morfofuncţionale şi biochimice dependente de procesul de maturizare a SNC fac ca epilepsia să fie de aproximativ 4 ori mai frecventă la vârsta copilăriei decât la adult, de aceea orice clasificare etiologică trebuie să ţină seama de ponderea cauzelor în raport cu vârsta. Într-un număr mare de cazuri etiologia rămâne neelucidată (2).

Factorii genetici implicaţi în peste 50% din totalul epilepsiilor joacă un rol important în determinarea fenotipului epileptic şi au o valoare etiologică primară în sindroamele epileptice idiopatice atât parţiale cât şi generalizate (3,4).

Factorii genetici determină scăderea pragului de excitabilitate a membranei neuronale cu perturbarea mecanismelor de frânare şi reprezintă factorul determinant în epilepsiile care nu sunt asociate cu anomalii neurologice.

Modalitatea de transmitere genetică este diferită în funcţie de tipul de epilepsie. Crizele epileptice, ca expresie fenotipică, pot fi întâlnite în 163 de boli cu unul dintre cele 3 tipuri majore de transmitere mendeliană (AD, AR şi recesiv X-linkat); de asemenea crizele pot fi întâlnite în anomalii cromozomiale precum şi în patologii mitrocondriale (tabel 1,2).

Alţi factori etiologici implicaţi sunt infecţiile intrauterine ale SNC (sindrom TORCH), factorii metabolici şi toxici (erori înnăscute de metabolism, fenilcetonurie maternă, diabet matern), hemoragiile cerebrale intrauterine.

În *perioada perinatală* principalele cauze sunt reprezentate de asfixie (encefalopatia hipoxic-ischemică), hemoragie intra- şi periventriculară, disfuncţii metabolice tranzitorii (hipoglicemie, hipocalcemie, hiponatremie), infecţii (encefalită virală, meningită purulentă, abces cerebral).

Tabelul 1. Factori genetici implicaţi în epilepsie.

• Anomalii cromozomiale • Trisomia 21 (Sindrom Down 2-15% epilepsie) • Trisomia 13, 18, 22 (20-25% epilepsie) • Suprimarea unei părţi din cromozomi (70% epilepsie) • Tulburări mitocondriale ADN transmise matern • MERRF (encefalopatia mioclonică cu fibre musculare roşii zdrenţuite) • MELAS (encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică şi stroke) • Tulburări metabolice înnăscute • Aminoacidopatii • Galactosemia • Lipidozele • Leucodistrofiile • Mucopolizaharidozele • Tulburările ciclului ureei • Tulburările metabolismului purinelor • Adrenoleucodistrofii • Sindroame neurocutanate: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, s. Sturge-Weber • Boala Huntington • Sindromul X fragil • Sindromul Alpers • Sindroame epileptice specifice cu transmitere ereditară • Epilepsia generalizată idiopatică • Epilepsia rolandică benignă • Sindroame epileptice în care au fost descrise tulburări ale genelor • Epilepsia mioclonică progresivă – boala Lafora

Tabelul 2. Riscul de epilepsie la pacienţii cu anomalii cromozomiale (Wallace, 1998).

Condiţia	Risc de epilepsie
Sindrom Down	5,8-10,2% la pacienţii spitalizaţi
Cromozomul inelar 14	85% mioclonus+crize tonico-clonice generalizate
Cromozomul inelar 20	58% crize parţiale complexe+crize tonico-clonice generalizate secundar
Sindromul X fragil	Frecvent
Sindromul Angelman	Toţi

În *perioada postnatală* în etiologia epilepsiilor sunt implicate infecţiile cerebro-meningiene (encefalita herpetică, encefalita cu citomegalovirus, neurocisticercoza, malaria, toxoplasmoza, meningitele bacteriene, tuberculoza SNC, infecţia HIV), traumatismele craniene, tumorile cerebrale, afecţiunile endocrine, metabolice şi ale electroliţilor, bolile ţesutului conjunctiv, vasculitele cerebrale, bolile cerebrovasculare, factorii toxici.

Clasificarea internaţională a crizelor epileptice

Clasificarea crizelor epileptice a fost sugerată iniţial de Gastaut în 1970 şi modificată de *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy* (ILAE) în 1981 când s-a realizat o separare netă între crizele parţiale şi cele generalizate pe baza criteriilor clinico-EEG. În 1989 aceeaşi comisie realizează clasificarea epilepsiilor şi a sindroamelor epileptice făcând distincţie între epilepsiile şi sindroamele epileptice generalizate, în care crizele survin aparent simultan în ambele emisfere şi epilepsiile şi sindroamele epileptice în raport cu o localizare.

Datorită progreselor importante înregistrate în ultimii ani în domenii ca genetică medicală, neuroimagistică, biologie medicală care au furnizat date noi în domeniul epileptologiei, *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy* (5) a revizuit clasificarea crizelor epileptice şi a epilepsiilor, publicând în anul 2010 un raport complet în care a redefinit anumiţi termeni.

Cu privire la crizele epileptice comisia a stipulat că:

- episoadele critice neonatale nu vor mai fi încadrate ca entităţi separate;
- subclasificarea crizelor tip absenţă va fi simplificată, fiind incluse crizele absenţe mioclonice şi miocloniile oculare;
- termenul de spasme infantile va fi înlocuit cu cel de spasme epileptice, deoarece acest tip de crize pot fi prezente sau chiar debuta şi după perioada de sugar;
- termenul de crize mioclono-astatice va fi înlocuit cu cel de crize mioclonice atone.
- crizele care nu pot fi încadrate clar într-o anumită categorie vor fi considerate neclasificabile până când informaţii ulterioare vor permite încadrarea lor (tabelul 3);
- se va renunţa la diferenţierea crizelor parţiale în parţiale simple şi complexe, dar se va specifica localizarea şi progresia episodului ictal şi dacă se însoţesc de pierderea stării de conştienţă (tabelul 4);

Tabelul 3. Clasificarea crizelor epileptice (*Internaţional League Against Epilepsy*, 2010)

Crize generalizate
Tonico-clonice
Absenţe
♦ Tipice
♦ Atipice
♦ Absenţe însoţite de manifestări speciale
Absenţe mioclonice
Mioclonii oculare
Mioclonice
♦ Mioclonice atone
♦ Mioclonice tonice
Clonice
Tonice
Atone
Crize focale
Spasme epileptice

Tabelul 4. Descrierea crizelor focale în raport cu gradul afectării în timpul crizei*

Crize focale neînsoţite de modificarea stării de conştienţă
♦ cu manifestări motorii sau autonome care înlocuiesc termenul de crize parţiale simple şi care vor fi definite ca şi crize focale motorii sau autonome în raport cu manifestările clinice
♦ cu manifestări subiective senzoriale sau fenomene psihice
Crize focale însoţite de modificarea stării de conştienţă care înlocuiesc termenul de

crize parţiale complexe din clasificarea anterioară Crize focale cu implicare bilaterală şi componentă tonică, clonică sau tonico-clonică ce înlocuiesc termenul de crize secundar generalizate.

International League Against Epilepsy, 2010.

Cu privire la clasificarea etiologică a epilepsiilor care erau împărţite în idiopatice, simptomatice şi criptogenice, *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy* (5) din 2010 propune înlocuirea acestor termeni cu epilepsie genetică, structurală sau metabolică sau epilepsie necunoscută, fără a exista echivalenţă între termeni. De exemplu, în cadrul epilepsiilor genetice vor fi incluse epilepsiile la care se ştie sau se presupune că sunt determinate de un defect genetic în care crizele reprezintă principala manifestare a bolii. De asemenea, epilepsiile focale simptomatice vor fi incluse în cadrul epilepsiilor asociate cu probleme structurale sau metabolice, deoarece nu localizarea este principalul factor de prognostic, în evoluţia crizelor fiind implicaţi şi alţi factori importanţi reprezentaţi de tipul leziunii, vârsta de debut, tipul crizelor, aspectul EEG ictal şi interictal.

Referitor la clasificarea sindroamelor epileptice în raportul *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy* (5) se propune renunţarea la termenii de focal şi generalizat şi încadrarea sindroamelor epileptice în funcţie de vârsta de debut a crizelor, dezvoltarea neuromotorie şi cognitivă a pacientului, statusul neurologic al acestuia, aspectul EEG, factorii precipitanţi, ciclul diurn şi circadian al crizelor (tabelul 5).

Tabelul 5. Clasificarea epilepsiilor şi a sindroamelor epileptice*

1. Sindroame electroclinice clasificate în raport cu vârsta de debut
1.1. Perioada neonatală
Epilepsia neonatală familială benignă
Encefalopatia mioclonică precoce
Sindromul Ohtahara
1.2. Perioada de sugar
Epilepsia sugarului cu crize focale migratorii
Sindromul West
Epilepsia mioclonică a sugarului
Epilepsia infantilă benignă
Epilepsia infantilă familială benignă
Sindromul Dravet
Encefalopatia mioclonică în boli neprogresive
1.3. Perioada copilăriei
Crizele febrile plus (pot debuta în perioada de sugar)
Sindromul Panayiotopoulos
Epilepsia cu crize mioclonic-atone (anterior astatice)
Epilepsia benignă cu vârfuri centrotemporale
Epilepsia nocturnă de lob frontal cu transmitere autosomal dominantă
Epilepsia occipitală cu debut tardiv în copilărie (tip Gastaut)
Epilepsia cu absenţe mioclonice
Sindromul Lennox-Gastaut
Encefalopatia epileptică cu descărcări continui de complexe vârf-undă în timpul somnului lent
Sindromul Landau-Kleffner
Epilepsia absenţă a copilului
1.4. Perioada adolescenţei sau vârsta adultă
Epilepsia absenţă juvenilă
Epilepsia mioclonică juvenilă

Epilepsia numai cu crize generalizate tonico-clonice
Epilepsia mioclonică progresivă
Epilepsia cu manifestări auditive transmisă autosomal dominant
Alte epilepsii familiale de lob temporal
1.5. Sindroame epileptice mai puţin corelate cu vârsta
Epilepsia focală familială cu focare variabile (la copil sau adult)
Epilepsiile reflexe
2. Afecţiuni distincte
Epilepsia mesială de lob temporal cu scleroză hipocampică
Sindromul Rasmussen
Crize gelastice cu hamartom hipotalamic
Sindromul hemiconvulsie-hemiplegie-epilepsie
Epilepsiile care nu se încadrează în nici una din aceste categorii vor fi clasificate în primul rând în funcţie de prezenţa sau absenţa cauzelor structurale sau metabolice şi apoi în funcţie de modul de debut al crizei epileptice
3. Epilepsii asociate cu cauze structurale/metabolice
Malformaţii ale dezvoltării corticale (hemimegalencefalie, heterotopie, etc)
Sindroame neurocutanate (scleroză tuberoasă, sdr. Sturge-Weber, etc)
Tumori
Infecţii
Traumatisme
Angioame
Cauze perinatale
Stroke, etc
4. Epilepsii de cauze necunoscute
5. Afecţiuni manifestate prin crize epileptice care în mod tradiţional nu sunt diagnosticate ca epilepsii *„per se”*
Convulsiile neonatale benigne
Convulsiile febrile

⁕Internaţional League Against Epilepsy, 2010.

Diagnosticul corect de sindrom epileptic permite stabilirea diagnosticului clinic, alegerea tratamentului, aprecierea riscului de recurenţă a manifestărilor critice, identificarea etiologiei şi aprecierea prognosticului.

1. Sindroame electroclinice în raport cu vârsta de debut

1.1. Perioada neonatală

➲ **Encefalopatia mioclonică precoce** are etiologie multiplă (malformaţii cranio-cerebrale, boli metabolice). Primele manifestări sunt constituite de mioclonii eratice urmate la distanţă scurtă de crize parţiale, mioclonii masive, spasme tonice.

Traseul EEG este caracterizat prin descărcări neregulate de unde lente întrerupte de intervale de traseu plat („suppression burst”). Encefalopatia mioclonică precoce este o condiţie gravă cauzată adesea de o boală metabolică congenitală.

Prognosticul este întotdeauna grav, decesul apare în primul an de viaţă.

➲ **Encefalopatia epileptică precoce cu „suppression burst” (sindrom Ohtahara)** este o formă severă de epilepsie caracterizată prin debut al crizelor în primele zile sau săptămâni de viaţă, evoluţie frecventă către sindrom West, tablou clinic dominat de crize epileptice intratabile cu retard psihomotor şi pattern EEG tip „suppression burst” (6).

Substratul neuropatologic este reprezentat prevalent de malformaţii cerebrale sau leziuni cerebrale prenatale.

Crizele izolate, dar mai frecvent în salve îmbracă aspect de spasme tonice şi crize parţiale.

EEG sunt prezente descărcări de bufee de mare amplitudine (150-350 µV), de unde neregulate intercalate cu vârfuri şi urmate de o fază de aplatizare a traseului ce durează 3-10 sec (figura 1).

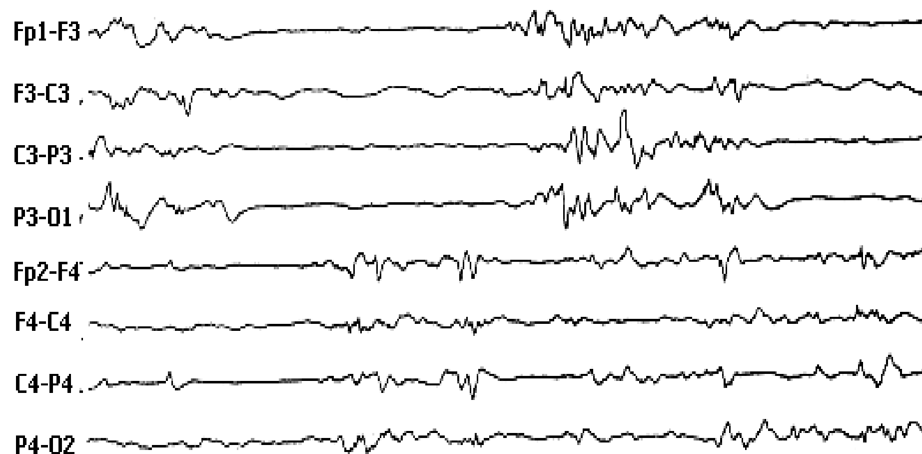


Figura 1. Aspect de „suppression burst" la înregistrarea EEG la un nou-născut cu spasme tonice.

Examenele neuroimagistice evidenţiază diverse anomalii cerebrale structurale ca displazie corticală focală, agenezie de corp calos (figura 2), porencefalie (figura 3A şi B), displazie dentato-olivară.

Prognosticul este sever, 50% din copii decedează precoce, ceilalţi au retard psihomotor grav cu crize farmacorezistente şi evoluţie spre sindrom West şi ulterior spre sindrom Lennox-Gastaut (6).

În 1976 Ohtahara a propus termenul de *„encefalopatie dependentă de vârstă"*, cele trei sindroame (Ohtahara, West, Lennox-Gastaut) reprezentând trei stadii succesive în maturaţia procesului epileptic.

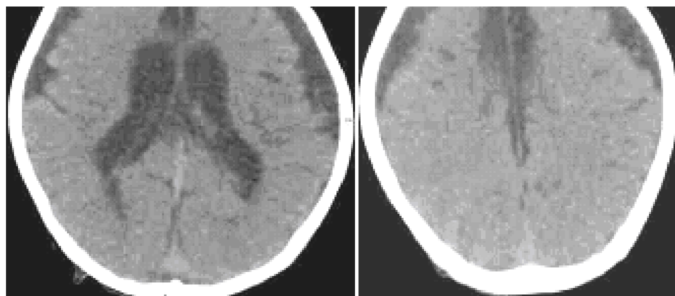
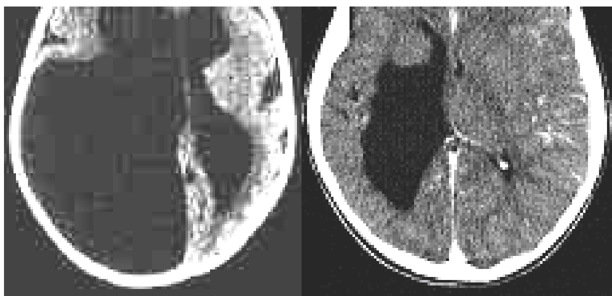


Figura 2. CT-scan – agenezie de corp calos şi atrofie corticală fronto-parieto-temporală bilaterală.



A B

Figura 3. A.CT-scan: porencefalie fronto-parieto-temporală dreaptă care comunică cu VL drept; B. CT-scan: porencefalie temporo-parietală dreaptă.

1.2. Perioada de sugar

➲ **Sindromul West (SW)** este cea mai frecventă şi mai bine cunoscută encefalopatie epileptică infantilă cu debut în majoritatea cazurilor în primul an de viaţă (4-7 luni). Se caracterizează prin triada: spasme epileptice, hipsaritmie (sau variante) şi oprire sau regres în dezvoltarea neuropsihomotorie.

Semiologie

♦ *Spasmele epileptice* sunt contracţii musculare neaşteptate, în general bilaterale şi simetrice ale muşchilor gâtului, trunchiului şi extremităţilor. Aspectul crizelor depinde de intensitatea contracţiei şi de implicarea prevalentă a muşchilor flexori sau extensori (7).

Crizele cele mai tipice sunt reprezentate de *spasme în flexie* (*„tic salaam", Grusskrämpfe*) care determină flexia bruscă a capului, trunchiului şi braţelor cu extensia gambelor sau mai rar flexia gambelor şi extensia braţelor. În realitate este vorba de mioclonii lente ce interesează musculatura striată (spasme masive), eventual urmate de o fază tonică.

Spasmele în extensie care determină o extensie bruscă a gâtului, trunchiului şi braţelor sunt mai puţin comune şi rar reprezintă unicul tip de convulsie. În realitate majoritatea pacienţilor cu spasme epileptice au mai multe tipuri de spasme.

Intensitatea spasmelor este variabilă, uneori limitându-se la o scurtă cădere a capului, o fixare a privirii sau chiar numai la un plâns inexplicabil. Cele două tipuri de spasme epileptice pot coexista, în 6-8% spasmul este unilateral, adesea adversiv sau evident asimetric. Durata spasmelor în flexie este de 0,5-1 sec şi de 2-10 sec pentru spasmele în extensie. Spasmele epileptice sunt în general pluricotidiene şi adesea se reunesc în salve de 5-10 şi chiar mai multe crize, ce apar la trezire sau la adormire şi mult mai rar în timpul somnului lent. În momentul contracţiei există o scurtă pierdere de conştienţă, respiraţie neregulată, iar la sfârşitul salvei apar modificări vasomotorii, mişcări oculare anormale, grimase, surâs sau plâns. Unele spasme nu sunt evidente clinic şi sunt demonstrate doar prin înregistrare poligrafică.

♦ *EEG* critic relevă o deprimare bruscă a activităţii bioelectrice precedată eventual de o scurtă descărcare de unde lente sau de vârfuri-unde lente. EEG intercritic este reprezentat de „hipsaritmie" - profundă dezorganizare EEG cu prezenţa de vârfuri, vârfuri-undă sau unde lente polimorfe, ample (500 μV), cu topografie variabilă, asincronă în cele două emisfere în absenţa ritmului de fond (figura 4).

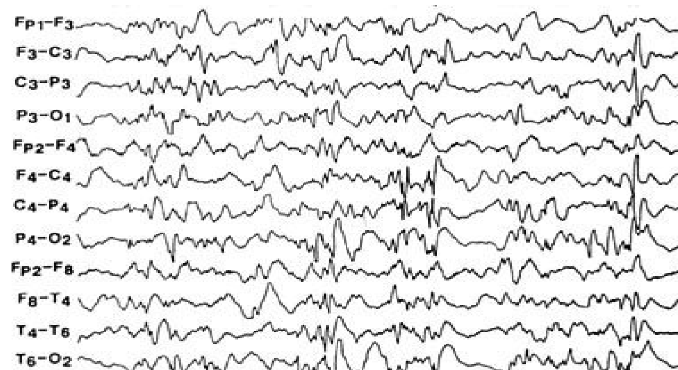


Figura 4. EEG interictal – aspect de hipsaritmie clasică.

În cazurile de SW simptomatice şi în stadiile tardive apar variante de hipsaritmie: hipsaritmie asimetrică (figura 5) sau asociată cu focar iritativ sau aspect de „suppression burst".

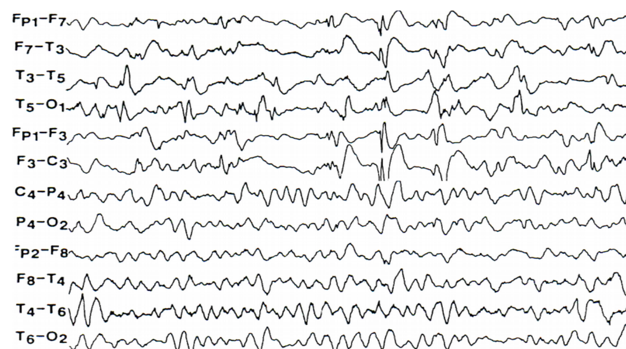


Figura 5. Aspect de hipsaritmie asimetrică la înregistrarea EEG intercritică la un copil de 3 luni cu Sindrom West simptomatic.

♦ *Retardul sau deteriorarea psihomotorie* este caracteristică sindromului West. În particular sunt compromise achiziţiile statice, coordonarea motorie, interesul faţă de mediu, vivacitatea.

Etiologie

Clinic se disting o *formă idiopatică* în care sindromul debutează la un copil normal neurologic până în acel moment şi la care nu sunt demonstrabili factorii etiologici şi nici leziuni cerebrale la examenele neuroradiologice şi o *formă simptomatică*.

Formele idiopatice reprezintă 10-15% din cazuri şi pot avea prognostic favorabil dacă sunt tratate agresiv.

Formele simptomatice sunt de cauze multiple fiind considerate un răspuns al creierului imatur la diferite tipuri de leziuni.

Aproape toate tipurile de malformaţii cerebrale (agenezia de corp calos, lissencefalia, pahigiria, displazia corticală, hemimegalencefalia, holoprozencefalia), scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, sindromul Sturge-Weber sunt comun asociate cu spasmele epileptice.

Infecţiile pre-, peri-, postnatale (citomegalovirus, toxoplasmoza, rubeola), traumatismele, bolile metabolice, stroke-ul şi aberaţiile cromozomiale au fost implicate ca factori cauzali.

Fiziopatologie

Disfuncţia corticală este comună în toate cazurile de spasme epileptice şi rezultă din fiecare leziune difuză sau din activitatea paroxistică continuă şi întinsă. Îndepărtarea leziunii corespunzătoare poate întrerupe hipsaritmia. Calosotomia arată că hipsaritmia este generată în cortex deoarece dispare după această procedură. Orice leziune corticală focală sau multifocală poate produce această activitate într-o limită de vârstă specifică (8). Într-adevăr la pacienţii cu leziuni focale corticale vârsta de debut a spasmelor diferă în funcţie de topografia leziunilor (occipitală, temporală sau frontală) ce corespund ordinei de maturaţie.

Hiperexcitabilitatea, oriunde la nivelul cortexului, poate rezulta din excesul căilor excitatorii care apar în timpul maturaţiei. Asincronia activităţii vârfurilor în ambele emisfere se diferenţiază evident de paroxismele vârf-undă lentă cu care hipsaritmia poate evolua după al doilea an de viaţă. Maturaţia mielinei între vârsta de 6-18 luni creşte viteza de conducere intra- şi interemisferică ceea ce explică această modificare.

La pacienţii cu scleroză tuberoasă Bourneville şi spasme epileptice deteriorarea psihomotorie este moderată în cazurile fără hipsaritmie. Deci hipsaritmia contribuie cel mai frecvent la deteriorarea funcţiilor cognitive, deşi s-a arătat că la aceasta contribuie şi spasme epileptice (9).

Activitatea continuă de vârfuri şi unde lente împiedică activitatea funcţională a cortexului pentru dezvoltarea cognitivă normală, iar apariţia descărcărilor paroxistice explică deteriorarea psihomotorie.

Activitatea paroxistică datorată hiperexcitabilităţii cortexului legată de vârstă se presupune că modifică stabilitatea sinapselor şi astfel, împiedică stabilirea legăturilor normale, rezultatul fiind afectarea funcţiilor cognitive şi persistenţa epileptogenezei.

Diagnostic diferenţial

Evenimentul ictal poate fi considerat mult timp ca fiind *reflux gastroesofagian* sau „*colică*” din cauza plânsului paroxistic.

La bolnavii cu tetrapareză spastică este dificil de diferenţiat spasmul de postura decerebrată chiar şi în cazul înregistrării video-poligrafice.

Condiţii nespecifice care pot imita spasmele epileptice sunt: *hyperekplexia, sindromul Sandifer datorat refluxului gastroesofagian, privirea fixă tonică paroxistică, perioadele de oprire a respiraţiei, spasmus nutans, jactatio capitis.*

De asemenea, spasmele epileptice trebuie diferenţiate de miocloniile neepileptice din deficitul de biotinidază sau hiperglicinemia non-cetotică.

Modelul EEG, răspunsul la tratament şi prognosticul grav disting spasmele epileptice de *alte epilepsii mioclonice ale copilăriei*: epilepsia mioclonică precoce (trăsături clinico-EEG şi prognostic diferite); mioclonusul benign al copilului mic (EEG normal, evoluţie spontan benignă); crizele tonice din sindromul Lennox-Gastaut în cazul spasmelor epileptice în extensie şi izolate.

Hipsaritmia şi variantele sale sunt diferite de anomaliile EEG difuze, de amplitudine mare din agirie-pahigirie şi de paroxismele de vârfuri-unde din epilepsiile mioclonice datorate encefalopatiilor neprogresive, sindromul Angelman fiind cel mai reprezentativ.

La pacienţii la care spasmele epileptice au debutat după vârsta de 2 ani poate fi dificilă diferenţierea de sindromul Lennox-Gastaut şi epilepsia Doose.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia spontană a sindromului West nu este niciodată favorabilă, prognosticul este sever cu o mortalitate de 5-30% (1).

Spasmele epileptice diminuă în timp (89% din pacienţi fiind fără spasme epileptice la vârsta de 5 ani) şi adesea se transformă în alte tipuri de crize. Afectarea psihomotorie obişnuit se agravează, prognosticul intelectual fiind rezervat, 76-95% au retard mental moderat până la sever (10).

În formele idiopatice regresia sindromului este definitivă, în timp ce în formele simptomatice se înregistrează recăderi frecvente sau apariţia de crize epileptice focale. Criteriile de prognostic favorabil pentru formele idiopatice sunt: apariţia spasmelor epileptice după vârsta de 4 luni, instituirea terapiei la debutul spasmelor epileptice, răspuns rapid şi stabil electroclinic la tratament.

Tratament

Atitudinea terapeutică în spasmele epileptice constituie încă un subiect de discuţii şi dezacord între diferite şcoli. Tratamentul trebuie să fie precoce şi agresiv pentru a obţine dispariţia rapidă a crizelor şi a modifica istoria naturală a bolii. Spasmele epileptice sunt în general rezistente la toate antiepilepticele.

Majoritatea autorilor consideră corticoterapia ca tratament de elecţie (monoterapie), deşi există păreri diferite referitoare la eficacitate, doză optimă şi durată (11).

♦ ACTH în doză de 30-150 UI/m^2/zi poate acţiona ca anticonvulsivant „*per se*” şi de asemenea accelerează mielinizarea SNC, scurtând perioada vulnerabilă şi hiperexcitabilă a copilăriei.

ACTH retard (Synacten, Cortosyn) 0,03-0,05 mg/kg/zi i.m. se administrează 15-20 zile în doză unică, apoi alternant la 2 zile 1-2 săptămâni, ulterior la 3 zile 2 săptămâni. În caz de insucces sau recădere se poate folosi Hidrocortizon 10-20 mg/kg/zi 2-3 luni; Prednison 2-3mg/kg/zi. Efectele secundare semnificative, uneori fatale, impun administrarea corticosteroizilor doar în condiţii de spitalizare.

♦ Benzodiazepinele (BZP) sunt considerate anticonvulsivantele cele mai eficiente:

-Clonazepam-CZP (Rivotril - tablete 0,5 mg, 2 mg, fiole 1 mg/2ml) în doză de 0,01-0,03 mg/kg/zi, se va creşte progresiv la 0,1-0,2 mg/kg/zi în 3 doze;

-Nitrazepam-NZP (Mogadon - tablete 2,5 mg, soluţie 0,5%-1 pic= 0,5 mg) în doză de 0,5-1 mg/kg/zi în 2 doze;

-Clobazam-CLB (Frisium - tablete 10 mg) în doză de 0,5-1 mg/kg/zi.

♦ Valproatul de sodiu (Depakine – sirop flacoane 150 ml, 57,64 mg/ml; soluţie 20%, 1ml=200 mg) 30-40 mg/kg/zi este eficient în 55% din spasmele epileptice.

♦ Vigabatrinul (GVG) şi-a demonstrat eficacitatea în spasmele epileptice simptomatice din scleroza tuberoasă, în monoterapie sau în asociere cu ACTH, unii autori considerându-l medicamentul de primă alegere. Vigabatrin (Sabril - tablete 500 mg) se începe cu 40 mg/kg/zi şi se creşte progresiv la 80-100 mg/kg/zi în 2 doze.

♦ Topamax-TPM (tablete 25 mg, 50 mg, 100 mg) este un anticonvulsivant puternic ce potenţează acţiunea inhibitorie a GABA. Administrat în doză de 2-10 mg/kg/zi şi-a demonstrat

eficacitatea în controlul spasmelor epileptice cu normalizarea EEG şi recuperarea parţială a dezvoltării psihomotorii.

♦ Imunoglobulinele i.v. în doză de 0,3-0,8 g/kg, în doză unică la 2-3 săptămâni se pot asocia medicaţiei antiepileptice de bază.

Tratamentul chirurgical. Îndepărtarea leziunii corticale epileptogene se dovedeşte eficace în cazul existenţei unei singure leziuni. Pacienţii cu tumori, displazie focală sau hemimegalencefalie şi porencefalia beneficiază de îndepărtarea leziunii cu oprirea epilepsiei şi îmbunătăţirea dezvoltării psihomotorii.

Calosotomia totală a fost utilă la 80% din copiii ce au fost supuşi acestei proceduri, după ce au achiziţionat mersul. Oricum dacă copilul este capabil să vorbească, trebuie realizată înainte de vârsta de 10 ani pentru a evita riscul deteriorării acestei abilităţi.

➲ **Epilepsia mioclonică severă a sugarului**

Debutează în primul an de viaţă cu crize generalizate sau parţiale, iniţial febrile la care se adaugă oprire în dezvoltarea neuropsihică, ataxie şi sindrom piramidal. EEG sunt prezente descărcări de vârf-undă sau polivârf-undă generalizate sau focale cu fotosensibilitate.

Tratamentul este ineficient, prognosticul fiind rezervat (12).

1.3. Perioada copilăriei

➲ **Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centro-temporale** (epilepsia rolandică sau silviană benignă) se caracterizează prin:

➢ vârsta de debut a crizelor între 3-13 ani;

➢ crize parţiale motorii simple ca manifestare epileptică prevalentă în majoritatea cazurilor (70-80%) sau alternând cu crize generalizate în 20-30% din cazuri;

➢ vârfuri centro-temporale activate de somn pe un traseu EEG de fond normal;

➢ absenţa anomaliilor neurologice sau mentale înainte şi în timpul perioadei de activitate convulsivantă.

Crizele apar cel mai adesea în timpul somnului, 20% la adormire şi 35% în orele ce preced trezirea. Crizele diurne apar cel mai adesea când copilul este inactiv sau plictisit, fiind corelate cu episoadele de somnolenţă.

Semiologia crizelor în principal de tip motor (hemifaciale, hemiconvulsive, facio-brahiale) şi mai rar de tip senzitivo-motor, implică în general un hemifacies, orofaringele (provocând hipersalivaţie, disartrie, sunete guturale) sau se poate extinde la membrul superior homolateral.

Prezenţa paresteziilor orale este un element caracteristic crizelor. În peste 50% din cazuri conştienţa este păstrată pe durata crizei sau cel puţin în faza iniţială. Este foarte frecventă incapacitatea de a vorbi, chiar dacă copilul este conştient; el emite doar sunete nearticulate. Crizele strict localizate sunt foarte scurte < 2 minute şi apar mai frecvent la copiii mai mari de 5 ani, la care criza poate interesa un hemicorp, având o durată de la câteva minute la o jumătate de oră, rar fiind urmată de un deficit motor postcritic.

Frecvenţa crizelor în epilepsia rolandică este scăzută; circa 1/4 din copii prezintă o singură criză, în aceste cazuri diagnosticul de epilepsie fiind discutabil, chiar dacă caracteristicile clinico-EEG sunt identice cu a celor cu crize repetate. Circa 1/2 din cazuri au < 5 crize şi doar 8% au > 20 crize (13).

Durata totală a activităţii critice este în general scurtă: sub 1 an la 21% din cazuri, între 2-5 ani la 20% şi între 3-8 ani 17% din cazuri. Expresivitatea clinică variază în decursul anilor; crizele focale pot fi înlocuite de crize generalizate, crizele diurne pot substitui crizele nocturne (10).

Anomaliile EEG intercritice reprezintă o trăsătură esenţială a sindromului. Pattern-ul tipic constă în paroxisme de vârfuri sau mai frecvent de unde ascuţite de mare amplitudine 50-300µV, bi- sau trifazice, izolate sau urmate de undă lentă localizată în regiunea centro-temporală a emisferului controlateral crizei, exagerate de somn (figura 6,7).

Anomaliile EEG variază în timp şi pot să dispară sau să reapară neaşteptat, să-şi modifice localizarea, ceea ce pledează pentru originea funcţională a epilepsiei rolandice.

Explorările neuroimagistice sunt negative.

Factorii genetici joacă probabil un rol etiologic esenţial în epilepsia rolandică. La unii bolnavi există anamneză familială pozitivă pentru acelaşi tip de crize sau pentru alte tipuri, ca de exemplu crize febrile şi crize generalizate primare.

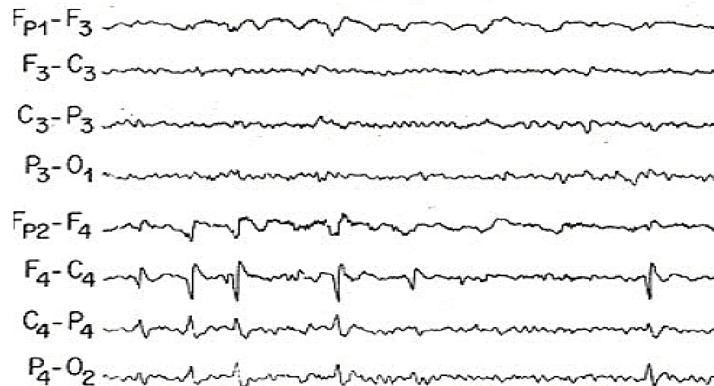


Figura 6. Epilepsie rolandică benignă: descărcări de vârfuri centrale în emisferul drept.

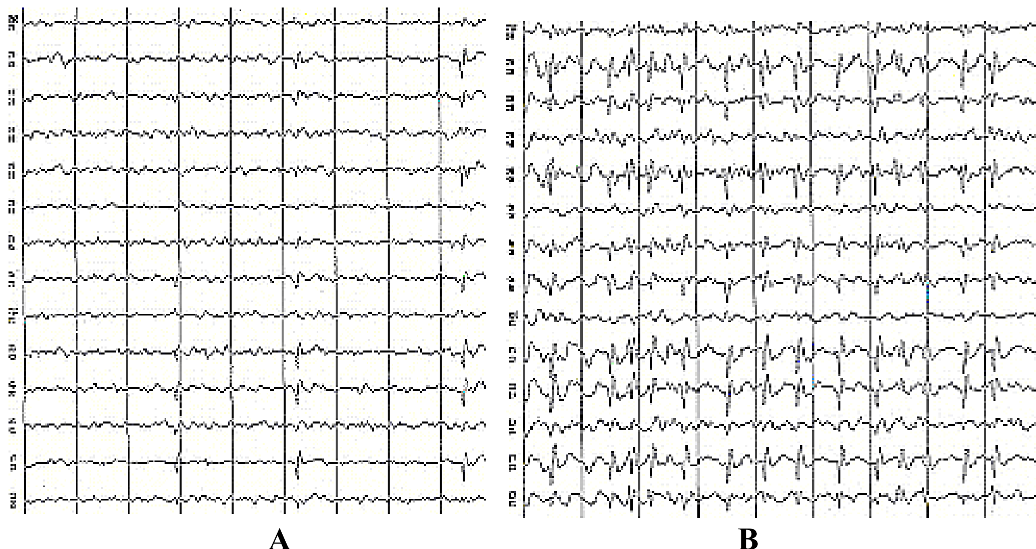


Figura 7. A – complexe vârf-undă în regiunea centro-temporală stângă ce difuzează controlateral; B - anomaliile se intensifică în primele faze de somn, menţinând morfologia regulată.

Diagnosticul pozitiv este uşor în prezenţa anomaliilor electroclinice descrise.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu crizele generalizate tonico-clonice nocturne fără semiologie focală (EEG de somn) şi epilepsia de lob temporal în care sunt prezente tulburările de conştienţă şi automatismele.

Evoluţia este favorabilă, de regulă vindecarea survine înaintea vârstei de 16 ani. Normalizarea traseului EEG este mai lentă decât cea clinică şi survine în următorii 2 ani.

Prognosticul global privind succesele şcolare şi activitatea profesională ulterioară este bun.

Tratamentul va fi instituit în funcţie de frecvenţa crizelor; crizele foarte rare nu necesită tratament dat fiind natura benignă a afecţiunii. Dacă se decide tratamentul, medicamentele de elecţie sunt valproatul de sodiu 20mg/kg/zi şi carbamazepina 15-20mg/kg/zi pentru o durată de circa 2 ani de la ultima criză. În

formele cu debut precoce terapia va fi menţinută până la vârsta de 8-10 ani, chiar dacă bolnavul este complet fără crize. Persistenţa anomaliilor EEG nu contraindică suspendarea tratamentului.

● **Epilepsia occipitală cu debut tardiv în copilărie** este un sindrom epileptic bine definit, relativ rar la copil. Anamneza familială este pozitivă în 47% din cazuri pentru epilepsie şi în 19% din cazuri pentru cefalee (14).

Crizele parţiale de obicei cu simptomatologie vizuală (amauroză, halucinaţii vizuale elementare, iluzii vizuale) pot rămâne un fenomen izolat sau pot fi urmate de manifestări hemisenzoriale, hemimotorii, psihomotorii. Propagarea descărcării epileptice poate da naştere la crize parţiale complexe (19%) sau generalizate tonico-clonice (8%). La 1/3 din bolnavi criza este urmată de cefalee intensă, gravă şi prelungită, adesea însoţită de greţuri şi/sau vărsături cu evidente caracteristici de hemicranie (1).

EEG intercritic arată pe o activitate de fond normală, paroxisme de complexe vârf-undă de amplitudine mare (200-300 μV), cu periodicitate mai mult sau mai puţin regulată de 2-3 Hz în regiunea occipitală sau occipito-parieto-temporală sincrone sau asincrone, tipic atenuate la deschiderea ochilor.

Diagnosticul diferenţial va lua în discuţie:

➢ epilepsia temporală în care focarul EEG localizat temporal nu este reactiv la deschiderea ochilor;

➢ hemicrania bazilară cu anomalii EEG în care simptomele hemicranice sunt secundare interesării trunchiului cerebral;

➢ epilepsiile de lob occipital în care semiologia critică poate fi de tip parţial (focarul EEG nu reacţionează la închiderea ochilor, CT-scan relevă leziunea occipitală).

Tratamentul constă în monoterapie cu Depakine, carbamazepină, benzodiazepine.

Prognosticul acestui sindrom în general bun (crizele dispar la adolescenţă) nu este definibil cu siguranţă la debut deoarece au fost descrise tablouri electroclinice similare cu evoluţie nefavorabilă.

➲ **Epilepsia absenţă a copilului**

Survine în general între vârsta de 4-10 ani (incidenţă maximă 6-7 ani) prevalent la copiii de sex feminin anterior normali, cu istoric de convulsii febrile anterioare, fără semne de atingere cerebrală cu o puternică predispoziţie genetică.

Tabloul clinic este caracterizat prin crize tip absenţe tipice frecvente (până la câteva sute pe zi) mai ales dimineaţa după trezire, asociate adesea cu fenomene vegetative (midriază, salivaţie, sudoraţie, paloare, bradicardie, incontinenţă urinară) şi conştienţă alterată în grade diferite cu amnezie retrogradă.

EEG interictal este normal sau evidenţiază activitate delta posterioară ritmică; ocazional pot fi prezente vârfuri occipitale sau centro-temporale.

EEG ictal relevă paroxisme de complexe vârf-undă 3c/s generalizate, simetrice, sincrone cu debut şi sfârşit brusc pe un traseu de fond normal. Hiperpneea şi stimularea luminoasă intermitentă (SLI) favorizează producerea crizelor (figura 8).

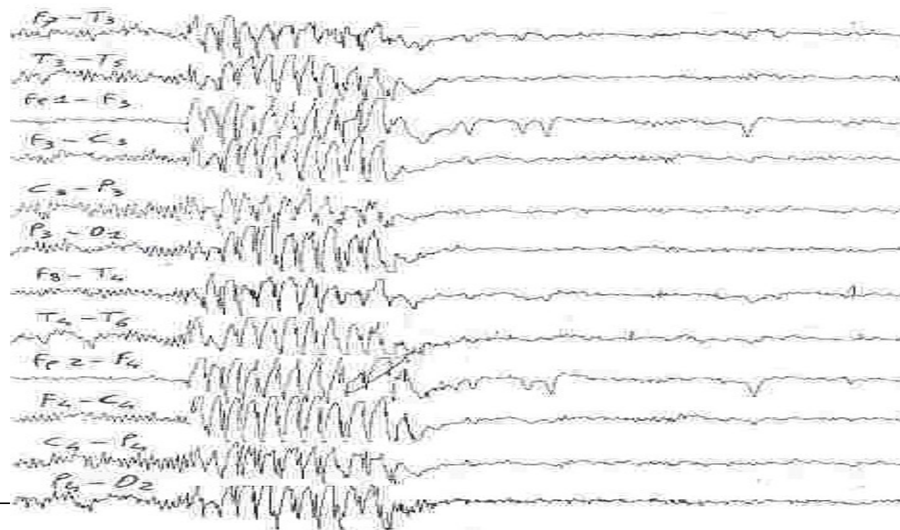


Figura 8. Înregistrare EEG - criză electroclinică de absenţă.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

➢ absenţele mioclonice caracterizate prin mioclonii localizate cel mai adesea la nivelul membrelor superioare proximal, frecvent asociate cu retard mental şi farmacorezistenţă;

➢ absenţele juvenile ce debutează în jurul pubertăţii şi care se asociază frecvent cu crize tonico-clonice generalizate şi crize mioclonice cu prognostic mai puţin favorabil;

➢ epilepsiile grave cu prognostic rezervat care au ca manifestare şi crize de tip absenţă pe lângă alte tipuri.

Tratamentul constă în monoterapie cu Depakine, Ethosuximide, Lamictal.

Evoluţia este variabilă, în general favorabilă.

Prognosticul este bun, crizele se remit în 75% din cazuri, 40% pot dezvolta crize generalizate tonico-clonice la adolescenţă (10).

➲ **Epilepsia cu absenţe mioclonice**

Debutează între 2-12 ani (maxim 7 ani), cu absenţe însoţite de mioclonii bilaterale, ritmice ale membrelor, conştienţa este alterată.

Traseul EEG critic arată descărcări generalizate de vârf-undă de 3 c/s.

Tratamentul este parţial eficient: Depakine în monoterapie sau asociat cu Lamotrigină, Fenobarbital, Ethosuximid, Topamax.

Prognosticul este nefavorabil; crizele sunt rezistente la terapie, adesea se asociază deteriorarea intelectului şi este posibilă evoluţia spre o altă formă de epilepsie cu tablou asemănător sindromului Lennox-Gastaut.

➲ **Sindromul Lennox-Gastaut** (SLG) este cea mai frecventă formă de epilepsie refractară (1-5% din epilepsiile copilului) ce debutează la vârsta preşcolară cu maximum de incidenţă între 2-5 ani.

Etiologia este în peste 50% din cazuri lezională (malformaţii cerebrale, boli metabolice, encefalite, scleroza tuberoasă, hipoxie), 20% din cazuri reprezintă evoluţia unui sindrom West, iar 25% sunt de etiologie criptogenetică (1).

Clinic se caracterizează prin prezenţa mai multor tipuri de crize:

➢ tonice axiale sau globale (obligatorii) tipic activate de somn cu durata medie de circa 10 sec;

➢ crize atonice frecvente, cu durată de 1-4 sec ce antrenează căderea bruscă a capului sau a întregului corp;

➢ crize mioclonice scurte şi violente, bilaterale (mioclonii masive);

➢ absenţe atipice cu durată de 5-30 sec, ce pot îmbrăca aspect de absenţe tonice, retropulsive, atonice şi se întâlnesc la 17-60% din bolnavii cu SLG (10).

Statusul epileptic tip absenţă cu durata de ore, zile sau săptămâni este frecvent. În timpul statusului este frecventă o ataxie de tip cerebelos care, în mod eronat, poate induce suspectarea unei boli evolutive a SNC.

Statusul epileptic tonic are un debut neaşteptat, uneori după administrare i.v. de BZP sau se poate instala progresiv, fenomenele vegetative grave ducând la deces prin deprimare respiratorie şi acumulare de secreţii bronşice.

În 20-60% din cazuri retardul mental precede debutul crizelor. După 5 ani de la debutul SLG, 75-93% din bolnavi au retard mental ce se accentuează progresiv şi la care se asociază tulburări de comportament şi de personalitate (1).

Pattern-ul EEG principal este constituit din polivârf-undă lentă difuză de 1-2,5 c/s, generalizate, anomalii multifocale şi descărcări de ritmuri rapide (figura 9).

Diagnostic diferenţial

Caracteristicile electroclinice ale SLG sunt suficient de bine definite încât diagnosticul diferenţial nu trebuie să fie dificil.

♦ Epilepsia parţială benignă atipică şi epilepsia cu vârf-undă continue în timpul somnului lent sunt excluse datorită lipsei în aceste sindroame a crizelor tonice frecvente şi a traseelor EEG cu ritm rapid.

♦ Epilepsia parţială cu sincronism bilateral secundar se diferenţiază de SLG prin debutul tardiv, frecvenţa scăzută a crizelor, manifestarea mai mult stereotipă a acestora şi raritatea crizelor tonice.

♦ În epilepsia de lob frontal crizele tonice pot fi asimetrice şi ritmurile rapide sunt des precedate sau urmate de atenuarea focală sau generală a activităţii de fond pe EEG.

♦ SLG trebuie diferenţiat de encefalopatiile epileptogene din copilărie în care EEG demonstrează vârf-undă lentă difuză.

♦ Diferenţierea dintre adevăratul SLG şi epilepsia mioclonic-astatică sau sindromul Doose poate fi dificilă dacă există o deteriorare rapidă cu apariţia crizelor tonice şi mai târziu deteriorare mentală.

Tratamentul este dificil deoarece crizele au rezistenţă crescută la terapia convenţională. Polimorfismul crizelor necesită politerapie care trebuie limitată la 3 medicamente pentru a evita cumularea efectelor secundare.

Valproatul de sodiu şi benzodiazepinele sunt medicamentele de primă alegere în SLG. Benzodiazepinele sunt eficace în toate tipurile de crize, dar eficacitatea tranzitorie obligă la utilizarea alternativă cu alte droguri.

Lamotrigina este folosită în principal în controlul crizelor atone din cazurile cele mai severe. Vigabatrinul poate fi eficace, dar de asemenea poate exacerba crizele.

Topamaxul este util în controlul crizelor de „drop attacks".

Barbituricele şi fenitoina sunt nefolositoare chiar dacă pot fi eficace în crizele tonice.

Carbamazepina este de preferat să nu se prescrie sub nici o formă, deoarece are efect agravant asupra unor anumite tipuri de crize (absenţe, status epileptic nonconvulsivant).

Corticosteroizii şi ACTH-ul sunt rar utilizate; administrarea lor conform schemei din sindromul West poate fi încercată iniţial, dar efectele favorabile sunt în general tranzitorii.

Imunoterapia şi dieta cetogenă se pot folosi în asociere cu medicaţia antiepileptică de bază.

Tratamentul episoadelor de status epileptic nu este clasic. În cazurile în care acestea se prezintă printr-o agravare a simptomatologiei, care poate fi tranzitorie, este important de identificat şi îndepărtat cauza precipitantă (prezenţa altor boli, medicaţia prescrisă pentru aceste condiţii, introducerea antiepilepticelor noi). În statusul epileptic tonic sau mioclonic benzodiazepinele pe cale rectală sau intravenoasă pot fi utilizate în doze mici pentru a evita efectul paradoxal asupra crizelor tonice.

În cazurile cu leziuni bine localizate se recomandă tratamentul chirurgical. Calosotomia în 2/3 anterioare poate da rezultate bune.

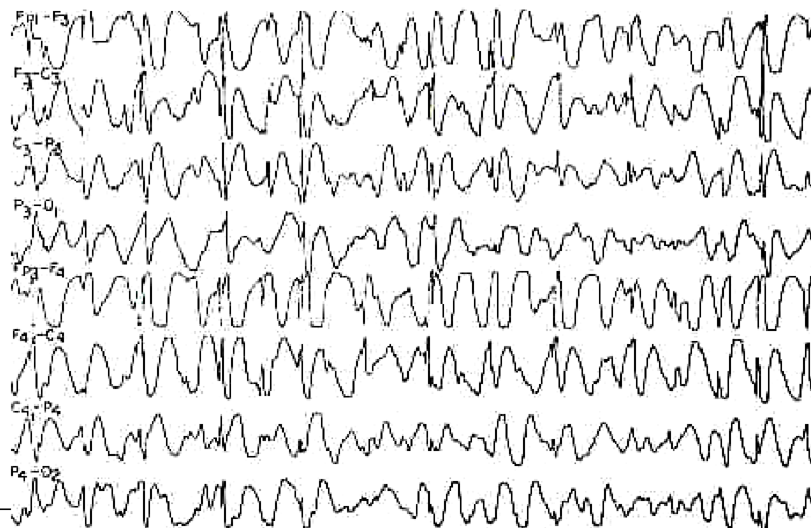


Figura 9. EEG intercritic - descărcări neregulate de complexe vârf-undă 1,5-2,5 c/s, în special în regiunea frontală.

Evoluţie şi prognostic. SLG este una din cele mai grave forme de epilepsie. Mortalitatea survine în circa 4,5% din cazuri ca urmare a statusului epileptic tonic; 80% din pacienţi continuă a avea crize, statusul epileptic tip absenţă şi dozele ridicate de antiepileptice agravând deficitul mental.

➲ **Epilepsia cu crize mioclonic-atone (EMA) – sindromul Doose**

Debutează între 7 luni – 6 ani (maxim 2-5 ani) la copiii cu dezvoltare psihomotorie anterior normală, la care frecvent se constată predispoziţie ereditară.

Clinic sunt prezente crize polimorfe cu semiologie prevalent mioclonică (mioclonii masive, crize mioclonic-astatice, absenţe cu componentă mioclonică) frecvent status epileptic cu durata de ore sau zile; în 75% din cazuri sunt prezente crize tonico-clonice.

Traseul EEG prezintă descărcări de vârf-undă rapide, neregulate sau polivârf-undă; în statusurile epileptice se observă descărcări de vârf-undă lentă.

Tratamentul include Depakine în monoterapie sau asociat cu Lamotrigină sau Topamax.

Evoluţia este variabilă; favorabilă cu dispariţia crizelor şi dezvoltare intelectuală normală (60%) sau nefavorabilă prin persistenţa crizelor şi asocierea retardului mental în cazurile cu debut precoce (15).

➲ **Afazia epileptică dobândită – sindromul Landau- Kleffner**

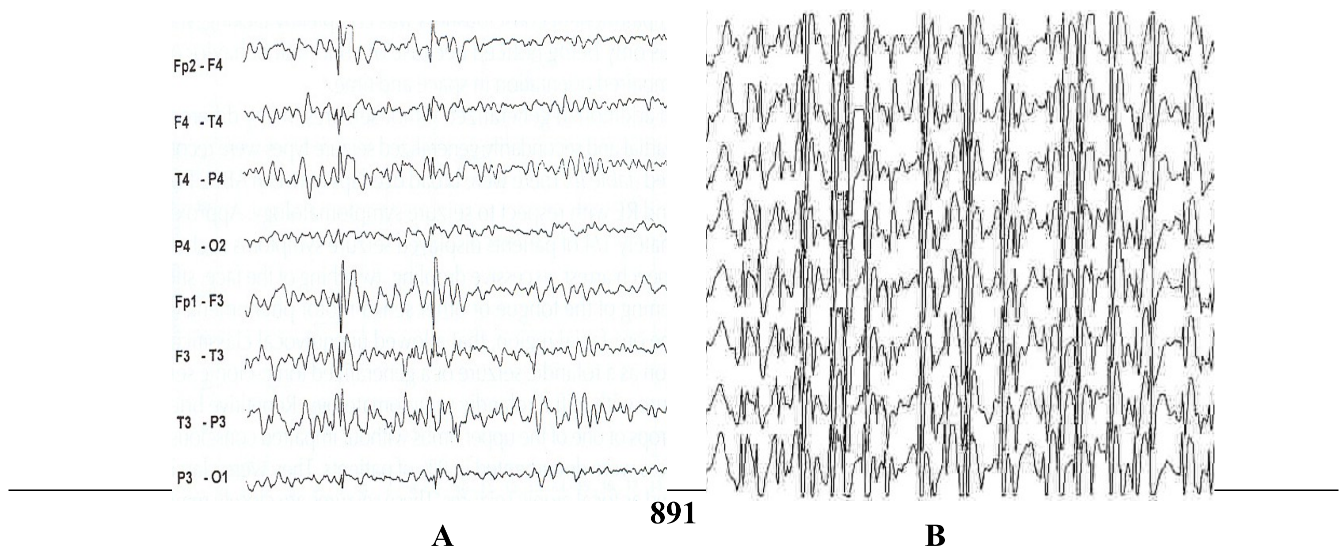
Debutează între 18 luni-13 ani cu incidenţă maximă între 4-7 ani, în 3/4 din cazuri înaintea vârstei de 7 ani la un copil la care anamneza relevă o dezvoltare motorie, mentală şi a limbajului anterioară normală (1).

Afazia care apare după achiziţia limbajului se instalează în timp relativ scurt şi este în general totală şi gravă. Bolnavii prezintă agnozie verbală auditivă cu apariţia progresivă a dificultăţilor de comprehensiune. Prezenţa parafaziilor fonemice, erorilor de sintaxă, stereotipiilor verbale pot orienta eronat diagnosticul către autism sau psihoză. Dificultăţile pot implica şi limbajul scris, chiar dacă este mai puţin afectat decât cel verbal.

În 50% din cazuri crizele epileptice de tip tonico-clonic sau parţiale motorii reprezintă prima manifestare a sindromului, în timp ce la ceilalţi primul semn este afazia; 17-25% din bolnavi nu au crize clinice (10).

Tulburările de comportament însoţesc adesea sindromul şi constau în hiperkinezie, tulburări afective, comportamente bizare.

Traseul EEG arată paroxisme de vârfuri şi vârf-undă plurifocale instabile în cursul evoluţiei; uneori status vârf-undă în somnul lent (figura 10 A, B).



A B

Figura 10. A. EEG – descărcări de unde ascuţite în regiunea frontală stângă (veghe).
B. EEG – descărcări neregulate de complexe vârf-undă lente în timpul somnului.

Diagnosticul diferenţial va lua în discuţie surditatea câştigată (sunt necesare potenţiale evocate auditive şi electrocohleograma), afazia postcritică (tranzitorie) sau afazia ce urmează unei hemiplegii câştigate şi afazia epileptică cu interesarea prevalentă a limbajului expresiv.

Diferite regimuri terapeutice, inclusiv ACTH şi steroizi, au fost folosite cu eficienţă variabilă. Concluzia generală este că medicaţia antiepileptică influenţează puţin tulburarea de limbaj.

Evoluţia finală nu este foarte clară; unii pacienţi se ameliorează foarte mult, încât duc o viaţă normală; alţi bolnavi rămân cu sechele grave între care capacitate redusă de expresie orală, comprehensiune scăzută, sintaxă alterată ce comportă handicap moderat sau grav. Crizele şi anomaliile EEG dispar spre vârsta de 15 ani. În general prognosticul este mai favorabil la copiii la care debutul este tardiv (după 6 ani).

➲ **Epilepsia cu complexe vârf-undă continue în somnul lent (EVUCSL)**

Debutează la vârsta şcolară.

Tabloul clinic se caracterizează prin asocierea mai multor tipuri de crize parţiale şi generalizate în somn şi absenţe atipice în veghe, tulburări comportamentale şi de intelect.

Pattern-ul EEG constă în descărcări de vârf-undă continue care cuprind 85% din durata somnului lent (status electric în somn).

Tratamentul are o eficienţă variabilă şi include ACTH, Depakine, benzodiazepine.

Prognosticul este benign.

1.4. Perioada adolescenţei

➲ **Epilepsia absenţă juvenilă (EAJ)** debutează la pubertate sau adolescenţă.

Tabloul clinic cuprinde crize tip absenţă asemănătoare absenţelor copilului, dar cu frecvenţă mai redusă şi de durată mai scurtă, în care contactul nu este complet pierdut; 80% din cazuri asociază crize generalizate tonico-clonice sporadice ce apar la trezire şi care pot constitui manifestarea de debut a epilepsiei (16).

Electroencefalografic se evidenţiază (figura 11):

- descărcări de vârfuri sau polivârfuri şi unde lente neregulate, aritmice;
- variaţii semnificative privind relaţia dintre vârfuri/polivârfuri şi undele lente;
- predominanţa descărcărilor scurte sub 4 c/s;
- anomalii importante ale traseului de fond.

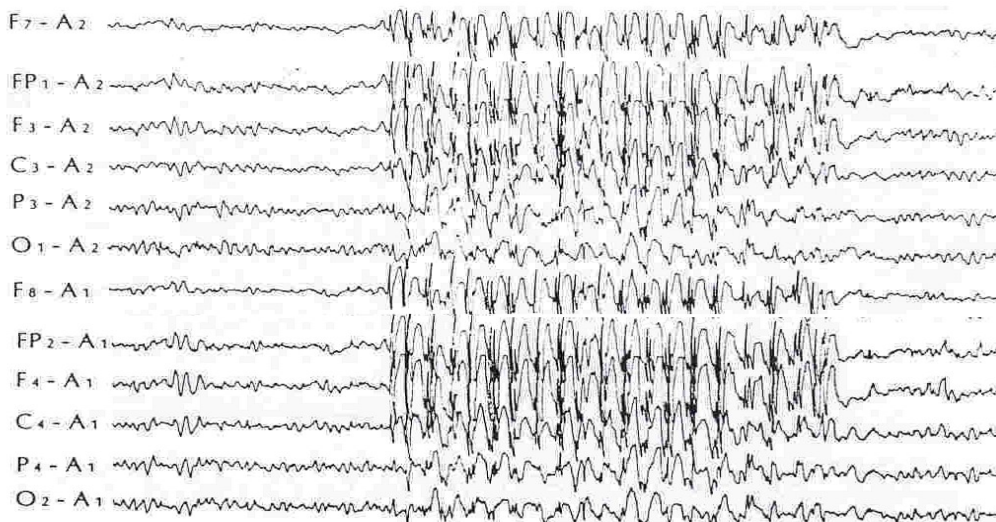


Figura 11. Epilepsie absenţă juvenilă.
EEG -descărcări de complexe vârf-undă generalizate sub 4 c/s.

Tratamentul este identic ca în epilepsia absenţă a copilului.

Prognosticul în EAJ este mai puţin favorabil.

➲ **Epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ)** constituie un sindrom epileptic bine definit ce reprezintă 2,8-4,3 % din toate tipurile de epilepsii. EMJ debutează între 12-18 ani (14 ani), în 40% din cazuri regăsindu-se anamneză familială pozitivă pentru epilepsie.

Gena responsabilă a fost identificată pe braţul scurt al cromozomului 6.

Simptomatologia clinică şi EEG este tipică.

Miocloniile bilaterale izolate sau multiple predomină la nivelul membrelor superioare, interesând mai rar membrele inferioare, ceea ce antrenează căderea bolnavului. Miocloniile apar în majoritatea cazurilor imediat după trezire chiar dacă uneori sunt observate la sfârşitul unei zile obositoare, dar niciodată la adormire. În cele mai multe cazuri conştienţa nu este afectată. Deprivarea de somn este principala cauză precipitantă, mai ales în statusul mioclonic şi se regăseşte întotdeauna în anamneză. Factorii emoţionali, alcoolul, vizionarea TV, expunerea prelungită la SLI (orga de lumini) sunt de asemenea factori precipitanţi (16).

Crizele tonico-clonice generalizate se observă în 85% din cazuri şi constituie adesea motivul principal de consultaţie medicală. Aproape întotdeauna în anamneză se regăsesc miocloniile ce preced cu luni sau ani convulsiile tonico-clonice generalizate. La 15% din bolnavi sunt prezente absenţe de scurtă durată (2-4 sec.) prevalente la trezire, asociate cu descărcări vârf-undă cu frecvenţă rapidă 3,5-5 Hz (1).

EEG ictal este caracterizat printr-un model rapid vârf-undă de 4-6 c/s, precum şi de complexe polivârf-undă bilaterale, sincrone pe un traseu de fond normal (figura 12). Modelul EEG este în general simetric, dar predominant în regiunea fronto-centrală. Aceste complexe pot fi observate şi în absenţa oricărei manifestări clinice. La 1/2 din pacienţi pot fi prezente anomalii focale reprezentate de unde lente (16).

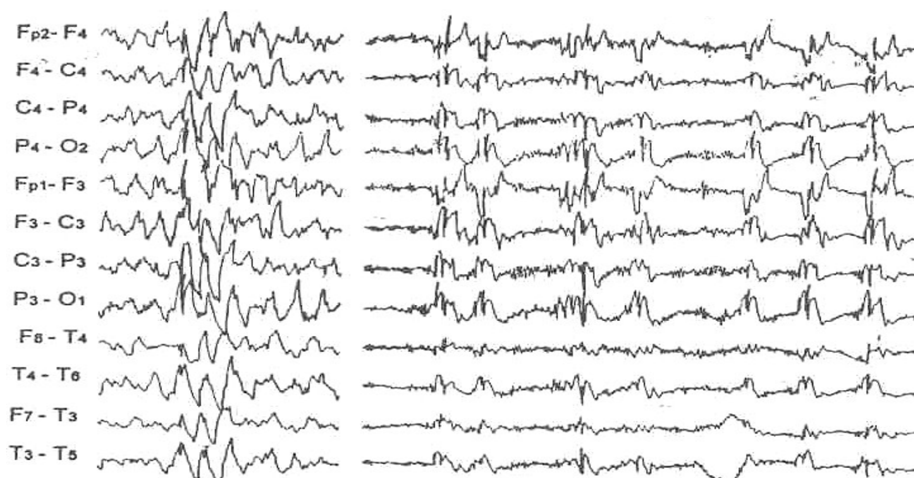


Figura 12. EEG - descărcări de polivârf-undă în corespondenţa miocloniilor la trezire (somn spontan după privare hipnică).

EEG interictal este în general normal în stare de veghe şi somn, dar uneori se pot evidenţia complexe polivârf-undă (figura 13).

Examenul neurologic şi statusul mental al acestor pacienţi sunt normale.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

♦ miocloniile fiziologice şi în particular cu miocloniile hipnagogice ce apar la adormire (EEG normal);

♦ crizele atonice sau tonice scurte ce sunt excluse prin înregistrare video-poligrafică;

♦ absenţele mioclonice sau clonice care au un prognostic mai grav, conştienţa este afectată, sunt prezente mioclonii faciale;

♦ epilepsiile mioclonice progresive caracterizate prin deteriorare mentală, prezenţa de mioclonii eratice şi/sau intenţionale alături de mioclonii masive la care se asociază alte criterii clinice şi EEG.

Evoluţie şi prognostic. Miocloniile tind să persiste, dar sunt de intensitate redusă; vindecarea spontană este rară, însă nu există nici un studiu pe termen lung.

Tratamentul de elecţie este cu Depakine (acid valproic + valproat de sodiu) 20-30 mg/kg/zi în monoterapie, care controlează atât miocloniile cât şi celelalte tipuri de crize în 90% din cazuri. Rar se recurge la asocierea unui alt antiepileptic, în particular eficace pe crizele de absenţă (Lamictal). Oprirea tratamentului produce recădere în 80% din cazuri, EMJ fiind caracterizată printr-o mare farmacodependenţă.

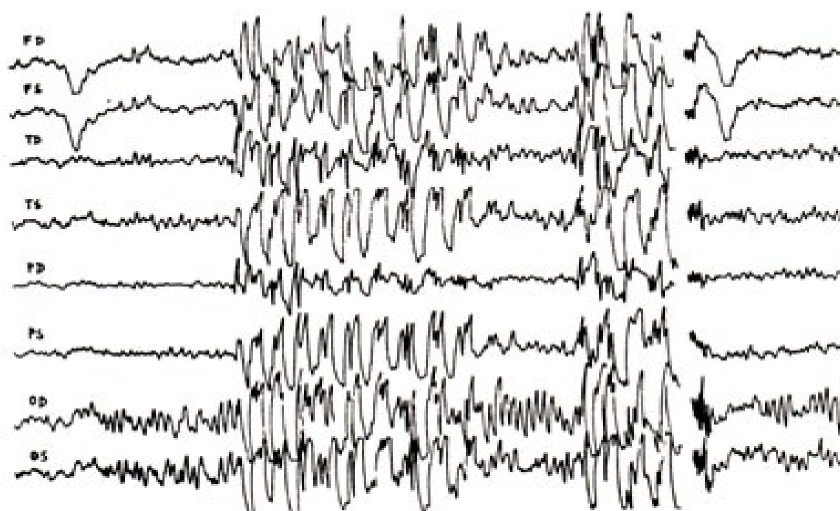


Figura 13. Înregistrare EEG intercritică în EMJ- descărcări de complexe vârf-undă.

➲ **Epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate de trezire** ce debutează la adolescenţi sau la adulţii tineri care nu prezintă nici un alt simptom neurologic, constituie un sindrom epileptic bine definit. Frecvent se constată o predispoziţie genetică, sexul feminin fiind mai frecvent afectat.

Accesele sunt tipic crize tonico-clonice generalizate ce apar după trezire sau în perioada de relaxare şi sunt facilitate de stimularea luminoasă naturală (reflexele soarelui pe apă sau pe zăpadă, copacii aliniaţi de-a lungul drumului) sau artificială (jocurile electronice, vizionare TV, orga de lumini), deprivarea de somn, consumul de alcool (16).

În 1/3 cazuri se asociază mioclonii masive în special la nivelul membrelor superioare, iar în 10% din cazuri sunt prezente crize de tip absenţă.

EEG relevă activitate de fond dezorganizată cu prezenţa undelor lente şi a descărcărilor de CVU generalizate sau de polivârf-undă 4-6 c/s. Anomaliile EEG din epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate de trezire se caracterizează printr-o mare fotosensibilitate; hiperpneea creşte frecvenţa descărcărilor de tip iritativ, mai ales în cazurile care asociază şi crize minore (figura 14).

Trezirea bruscă din somn urmată imediat de hiperpnee provoacă aproape întotdeauna descărcări EEG epileptice în acest tip de epilepsie.

Diagnosticul diferenţial se va face cu crizele sincopale şi cu atacurile isterice sau pseudocrizele.

Evoluţia este relativ benignă, un status epileptic tonico-clonic generalizat este excepţional; de asemenea rar a fost semnalat status epileptic de tip mioclonic.

Tratament. Depakine, Topamax, Lamictal, Fenitoină sunt antiepilepticele curent utilizate în tratamentul acestui sindrom epileptic. Terapia va fi iniţiată în regim de monoterapie şi în dozele cele mai mici posibile; politerapia nu a demonstrat eficacitate superioară, deşi uneori introducerea unui al doilea antiepileptic poate fi utilă.

Tratamentul antiepileptic controlează crizele în 50-70% din cazuri şi reduce semnificativ incidenţa în 10% din cazuri; el trebuie menţinut 10-15 ani pentru că pot apare recăderi chiar după 5-10 ani de stabilizare (1).

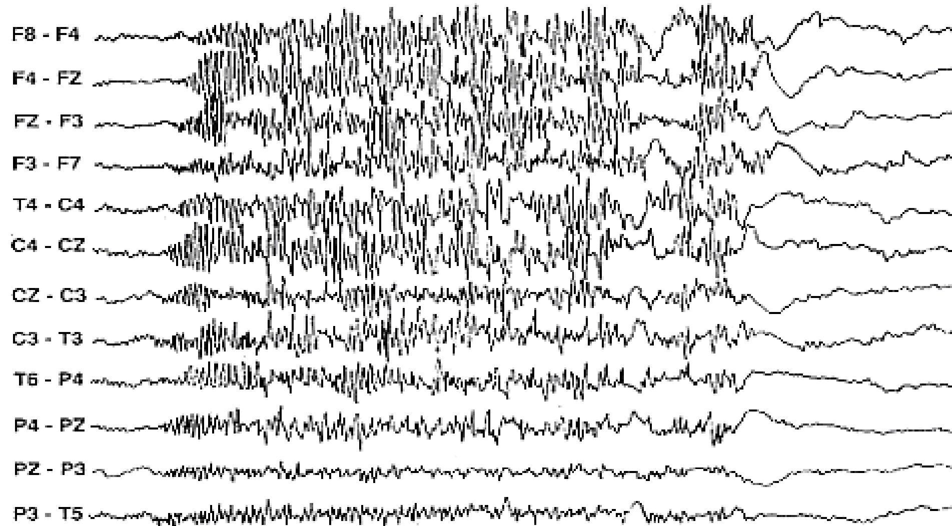


Figura 14. EEG -descărcări bilaterale de vârfuri şi unde de amplitudine înaltă în timpul unei crize tonico-clonice.

2. Afecţiuni distincte

➲ **Epilepsia parţială continuă a copilului - sindromul Rasmussen** (SR) ocupă primul loc între cauzele de epilepsie intratabilă. Sindromul Rasmussen este o boală progresivă specifică ce afectează iniţial un emisfer cerebral, însoţindu-se de crize epileptice intratabile ce conduc la deficit neurologic şi mental sever. Caracteristicile acestui sindrom sunt:

1. apariţia epilepsiei parţiale continue;
2. hemipareza lent progresivă şi afectarea mentală;
3. atrofia progresivă a emisferului afectat.

Etiopatogenia este incomplet elucidată. Au fost implicate diverse virusuri (*citomegalo virus, virusul Ebstein-Barr, herpes virus tip 1 şi 6*), patogenia autoimună fiind susţinută de prezenţa Ac-anti $GluR_3$ (anticorpi anti-subunitate$_3$ a receptorului pentru acid glutamic).

Anatomo-patologic aspectul este de encefalită focală progresivă cu scleroză secundară, crizele motorii fiind consecinţa modificărilor la nivelul barierei hematoencefalice prin infecţie virală, mecanism autoimun sau alte cauze neprecizate (17).

Tablou clinic. SR debutează între 1-15 ani la un copil cu dezvoltare anterioară normală apariţiei crizelor. Simptomul iniţial este o criză parţială cu sau fără generalizare secundară. În 20% din cazuri debutul este brutal prin status epileptic. Crizele de tip mioclonii continue adesea însoţite de crize jacksoniene, crize parţiale complexe şi generalizate probabil secundar persistă pe tot parcursul bolii şi sunt în general refractare la medicaţia antiepileptică. După o perioadă de 3 luni-10 ani apare

hemipareza spastică cu deteriorarea mersului şi pierderea funcţiei membrului superior. În 85% din cazuri se asociază retardul mental sever şi alte deficite (hemianopsie, disfazie, pierderea funcţiei senzoriale).

Pe traseul EEG este prezentă activitate delta polimorfă, descărcări focale de vârfuri, uneori periodice.

Examenele neuroimagistice (CT-scan, IRM) confirmă natura focală a leziunii cerebrale responsabile, precum şi întinderea ei. Urmărirea în timp a pacientului poate evidenţia modificările atrofice progresive în paralel cu deteriorarea stării clinice (figura 15).

Diagnosticul diferenţial se va face cu tremorul, mişcările involuntare extrapiramidale, miocloniile de origine noncorticală, afecţiunile ce implică o emisferă cerebrală (scleroza tuberoasă, porencefalia, sindromul Sturge-Weber, displazia corticală).

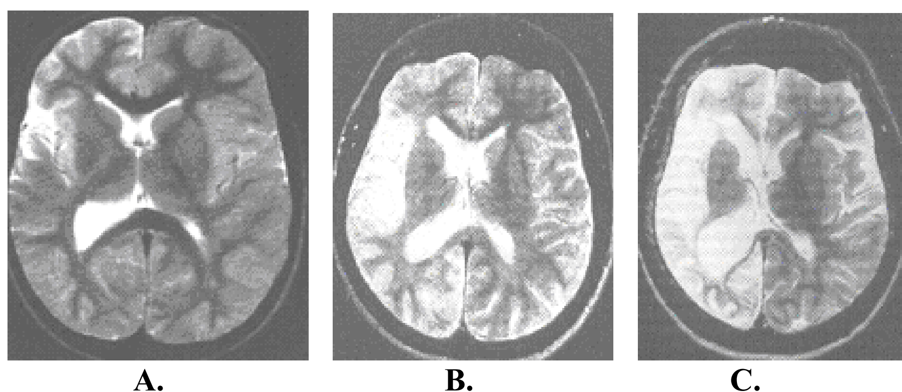


Figura 15. IRM seriată secţiune axială la un bolnav de 10 ani cu encefalită Rasmussen. A - atrofie insulară subcorticală şi a capului nucleului caudat la nivelul emisferului stâng (aspect iniţial). B şi C - marcată atrofie cortico-subcorticală dreaptă şi atrofie cerebrală corticală stângă (după 1 şi respectiv 3 ani).

Tratamentul cu antiepileptice este nesatisfăcător; alte terapii includ imunosupresoare, antivirale, plasmafereză, α–interferon, tratament neurochirurgical (hemisferectomie).

Convulsiile febrile

Convulsiile febrile (CF) sunt prototipul crizelor epileptice ocazionale.

CF este definită ca o criză epileptică cu semiologie electroclinică variabilă ce survine în cursul hiperpirexiei (peste 38,5°C) la un copil cu vârsta cuprinsă între 3 luni - 5 ani în absenţa unei suferinţe cerebrale acute sau a altor cauze definite şi care nu a prezentat anterior convulsii afebrile.

Epidemiologie. Prevalenţa CF în populaţia pediatrică în primii 5 ani de viaţă este de 3-5%; incidenţa medie anuală este de 4‰. CF sunt mai frecvente la sexul masculin, raportul între sexe fiind de 1,4:1 (1).

Etiopatogenie

Principalii factori responsabili de producerea CF sunt: febra, vârsta şi predispoziţia genetică care influenţează excitabilitatea neuronală (pragul convulsiv).

♦ *Febra* responsabilă de apariţia CF este în 90% din cazuri provocată de infecţii acute ale căilor aeriene superioare (otită medie, pneumonie), gastroenterite, infecţii urinare, virale (rujeolă). CF poate fi secundară imunizării (vaccinarea antirujeolică şi antipertussis), iar în cursul shigellozei şi salmonellozei este atribuită efectului toxic. În majoritatea cazurilor CF se manifestă în primele 24 ore de febră, în 25% cazuri CF fiind prima manifestare a bolii febrile recunoscută de părinţi (4).

♦ *Vârsta***.** Convulsiile febrile sunt convulsii legate de vârstă (3 luni - 5 ani) cu incidenţă maximă între 17-23 luni.

♦ *Factorii genetici* au o importanţă particulară. Majoritatea studiilor indică un mecanism de transmitere ereditară de tip AD cu penetranţă incompletă şi expresivitate variabilă, gena fiind identificată pe cromozomul 2q23-24 (18); alte studii indică un mecanism de transmitere poligenică în care predispoziţia genetică este bine demonstrată, iar factorul ambiental este reprezentat de creşterea temperaturii corporale (1). Studii recente au demonstrat că fraţii şi surorile unui copil care au avut CF au un risc de 8-12%. Acest risc creşte la 35-40% dacă unul dintre părinţi a avut CF şi la peste 50% dacă ambii părinţi au avut convulsii febrile (18).

Tablou clinic

Clinic CF se împart în 2 grupe:

a) CF simple (CFS) *sau benigne*:

➢ apar între 6 luni – 5 ani la creşterea bruscă a temperaturii peste 38,5^{0}C;

➢ sunt unice în 24 de ore;

➢ se manifestă prin crize tonico-clonice bilaterale, mai rar tonice sau hipotonice şi niciodată mioclonice, spasme epileptice sau absenţe;

➢ durata episodului este scurtă (sub 15 min);

➢ apar la copii normali, fără anomalii neurologice sau retard neuropsihic;

➢ nu sunt urmate de deficit postcritic.

b) CF complexe sau complicate (CFC*)*:

➢ apar de obicei înainte de vârsta de 1 an;

➢ sunt unilaterale;

➢ durata este mai mare de 15 min;

➢ se repetă de obicei în decursul unei zile;

➢ apar la copiii cu anomalii de dezvoltare psihomotorie;

➢ pot fi urmate de deficit postcritic (paralizie Todd).

Statusul epileptic febril (SEF) se defineşte ca fiind o criză epileptică clonică, mai rar tonico-clonică generalizată sau unilaterală, cu durată mai mare de 30 min, asociată cu febră sau o serie de crize epileptice subintrante cu aceleaşi caractere şi aceeaşi durată independent de cauza febrei şi de statusul neuropsihic precedent.

Un SEF se poate manifesta la copii anterior normali în absenţa unui proces inflamator sau toxic al SNC, constituind expresia gravă a unei CF „idiopatice" de origine genetică întru-totul asemănătoare CFS, diferenţiindu-se de aceasta doar prin durata convulsiei.

După Aicardi (19) SEF constituie 28% din totalul statusului epileptic la copil, în 5-6% fiind modalitatea de debut a convulsiilor febrile.

În cursul SEF apar modificări metabolice caracterizate în principal prin creşterea consumului cerebral de oxigen şi glucoză. Aceste modificări induc leziuni cerebrale ischemice. În timp ce în SEF generalizat hipoxia, edemul şi suferinţa vasculară determină o atrofie cerebrală, în SEF unilateral (sindromul hemiconvulsie-hemiplegie) se produce rapid un proces de atrofie limitat la un singur emisfer (figura 16).

Diagnosticul convulsiilor febrile

Pentru diagnostic este necesară evaluarea originii febrei şi excluderea unei posibile crize simptomatice. Pentru aceasta sunt necesare: examenul obiectiv general şi neurologic atent şi anamneza precisă. Este indispensabilă definirea cu precizie a unor date esenţiale pentru diagnostic: semiologia crizei şi durata, existenţa deficitului postcritic, caracterele febrei, istoricul familial şi personal al copilului şi starea actuală de sănătate.

Examenul LCR este indicat în situaţiile în care se suspectează un proces inflamator cerebral, în caz de CFC şi la copiii sub vârsta de 18 luni.

Pattern-ul EEG poate evidenţia descărcări paroxistice generalizate care relevă existenţa unei predispoziţii către epilepsia generalizată idiopatică. Anomaliile EEG sunt mai frecvente în CFC, ele fiind evidenţiate la 35-45% din cazurile de CF înaintea vârstei de 5 ani. În CFC este importantă monitorizarea EEG în zilele următoare episodului critic pentru a putea decela existenţa unui eventual focar lezional în vederea realizării unei profilaxii farmacologice.

CT-cerebral şi IRM nu sunt indicate în cazul convulsiilor febrile.

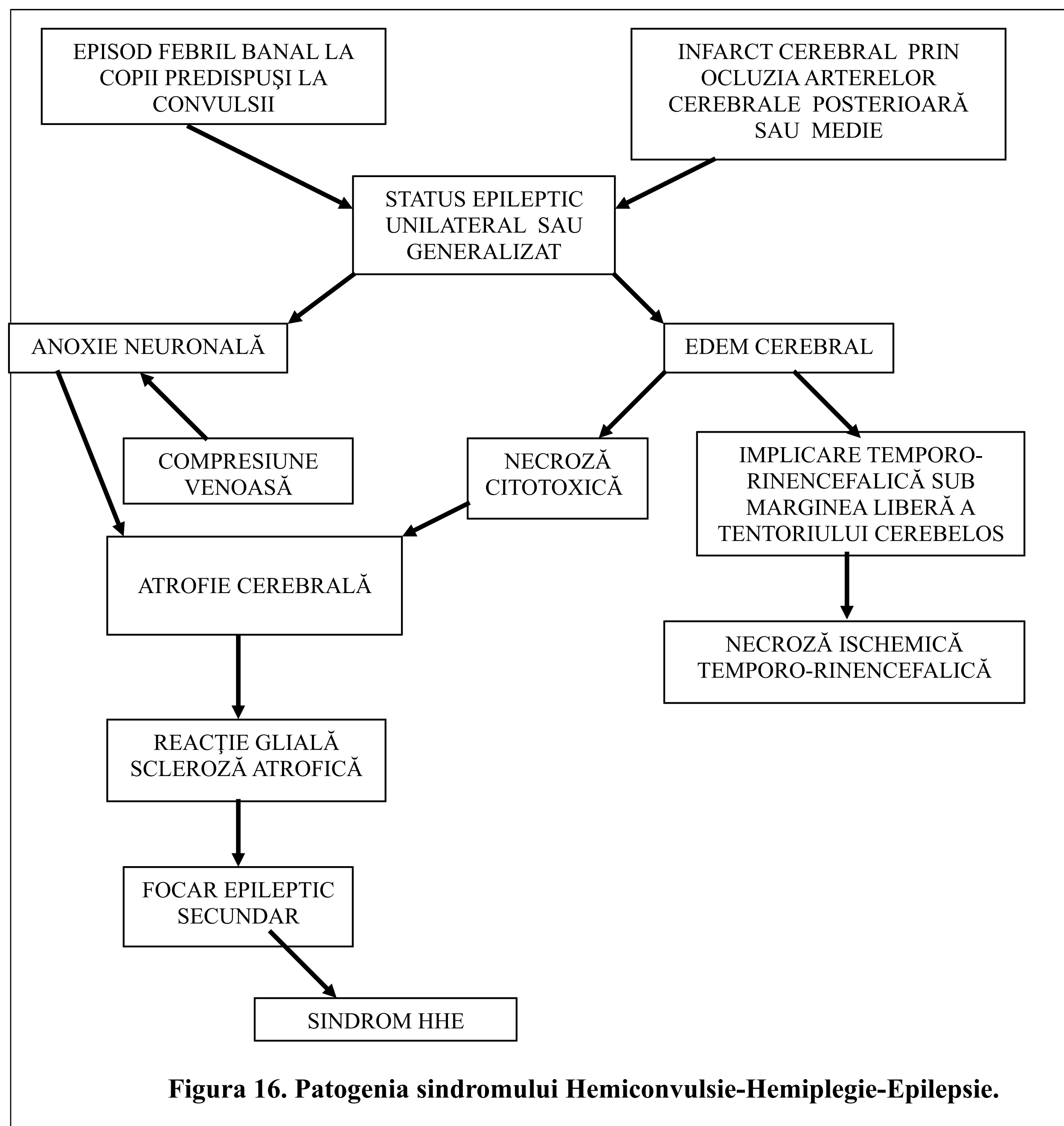


Figura 16. Patogenia sindromului Hemiconvulsie-Hemiplegie-Epilepsie.

Tratamentul cuprinde intervenţia în criza acută şi profilaxia recurenţelor.

Diagnosticul diferenţial se va face cu:

➢ *sincopa cerebrală* (crize anoxic-ischemice) provocată de creşterea bruscă a temperaturii corporale;

➢ *convulsiile simptomatice* din afecţiuni acute febrile ale SNC (meningite, encefalite asociate cu modificări LCR);

➢ *crizele epileptice precipitate sau relevate de febră;*

➢ *frisonul şi delirul febril;*

➢ *spasmul hohotului de plâns.*

În criza acută tratamentul are ca scop oprirea episodului critic pentru a evita producerea leziunilor cerebrale secundare hipoxiei. Copilul trebuie aşezat în poziţie declivă laterală, cu eliberarea căilor respiratorii şi asigurarea unei circulaţii satisfăcătoare.

Anticonvulsivantele se administrează dacă criza durează peste 5 minute pentru a evita apariţia unui SEF. Medicamentul de elecţie este *Diazepam (DZP) intravenos* în doză de 0,2-0,5 mg/kg/doză, care poate fi repetat după 15 minute sau *DZP rectal* în doză de 5–10 mg în funcţie de greutatea copilului.

Profilaxia recurenţelor

Riscul de recurenţă cu posibilitatea apariţiei unor leziuni cerebrale permanente impune profilaxia acestora:

➢ *profilaxia continuă* cu medicamente antiepileptice (1-3 ani) este recomandată copiilor cu risc (la cei cu vârstă mică de debut, recurenţe frecvente şi care au anomalii neurologice). Se poate folosi Depakine 20 mg/kg/zi, Fenobarbital 5 mg/kg/zi.

➢ *profilaxia intermitentă* constă în administrarea medicamentului la primele semne de boală febrilă. Diazepam 0,3-0,5 mg/kg/doză la 8-12 ore, oral sau rectal, este o schemă superioară celei permanente având în vedere efectele secundare ale medicaţiei antiepileptice.

Utilizarea antipireticelor a demonstrat că nu reduce rata recurenţei crizelor febrile.

Prognostic

Riscul de recurenţă a CF apare la 1/3 dintre copiii care au avut o CF. Procentul de recurenţă este cu atât mai mare cu cât vârsta copilului este mai mică (tabelul 6).

Riscul de epilepsie succesivă variază între 2-15% la copiii care au avut una sau mai multe CF. Factorii de risc cei mai importanţi pentru dezvoltarea epilepsiei sunt reprezentaţi de crizele febrile complexe şi întârzierea dezvoltării sau prezenţa disfuncţiilor neurologice. Copiii fără factori de risc pot dezvolta epilepsie în 2% din cazuri. Copiii ce asociază 2 sau mai mulţi factori de risc vor dezvolta epilepsie în 15% din cazuri.

Riscul de sechele neuropsihice este scăzut la copiii normal dezvoltaţi anterior primei convulsii febrile.

Tabelul 6. Factori predictivi în convulsiile febrile.

Parametri	Predicţia primei crize febrile	Predicţia recurenţei după prima criză febrilă	Predicţia epilepsiei după prima criză febrilă
Istoric familial de crize febrile la rude de gradul I	+	+	−
Dezvoltare întârziată sau probleme neurologice	+	−	+
Crize febrile complexe (focale, prelungite, repetate)		−	+
Vârsta de debut < 15-18 luni		+	−
Nivelul temperaturii la prima criză		+	−
Durata bolii înaintea crizei		+	−

Statusul epileptic

Statusul epileptic (SE) este o urgenţă medicală majoră care necesită diagnostic şi tratament prompt pentru a minimaliza sechelele neurologice şi riscul de deces. Prima menţiune despre SE apare în antichitate, într-un text babilonian din mileniul I î.e.n. Termenii de „*état de mal*” şi „*status epileptic*” au fost introduşi în anii 1800 în spitalele Salpêtrière şi Bicêtre din Paris (20).

În timp, definiţia SE a evoluat, dar chiar şi în prezent nu este precisă. Între anii 1903-1904, SE era descris ca „o formă de epilepsie în care crizele sunt atât de frecvente încât bolnavul este în comă continuă între crize” (20).

În 1964, *Internaţional League Against Epilepsy* dă prima definiţie a SE care trebuie diagnosticat „ori de cîte ori o criză persistă pentru suficient timp sau se repetă suficient de frecvent pentru a produce o condiţie epileptică persistentă”. Durata de timp care diferenţiază SE de criza epileptică este controversată. Pentru diagnosticul de SE unii autori au considerat durata crizelor de 30 min (21). În 1999, Lowenstein consideră SE „orice criză care durează mai mult de 5 minute sau două sau mai multe crize discrete între care există o revenire incompletă a conştienţei”. În 2000, OMS a definit SE ca „o criză de epilepsie care persistă suficient timp, sau se repetă la intervale suficient de scurte, pentru a crea o condiţie epileptică fixă şi durabilă” (22).

Incidenţa SE este de 20/100.000 locuitori, iar mortalitatea este cuprinsă între 3-40% depinzând de vârsta pacientului, etiologia, tipul şi durata crizelor recurente (23). În 50% din cazuri SE apare la pacienţii epileptici, în special la copii şi vârstnici, iar 13% dintre bolnavi vor prezenta recăderi în primii 2 ani (24).

Etiologia SE (tabelul 21) variază în funcţie de vârsta pacientului. La copil, în 51% din cazuri, crizele recurente sunt secundare unei cauze infecţioase (22). Într-un studiu pe 44 copii cu diferite forme de epilepsii simptomatice, Novak (1997) raportează prezenţa a patru categorii importante de factori de risc pentru SE:

- ➢ anomalii EEG focale,
- ➢ crize parţiale cu generalizare secundară,
- ➢ debutul epilepsiei cu SE,
- ➢ modificări cerebrale importante la examenul neuroimagistic.

La adultul cu epilepsie cea mai frecventă cauză de SE este modificarea tratamentului, iar la cel fără crize epileptice cel mai des implicate în apariţia SE sunt leziunile cerebrale acute sau sechelare din bolile cerebrovasculare, traumatisme craniocerebrale, intoxicaţii medicamentoase sau afecţiuni metabolice (25). În aproximativ 10-30% din cazuri cauza declanşatoare rămâne necunoscută în special la bolnavii cu epilepsie (26).

Tabelul 21. Etiologia statusului epileptic

SE la pacienţii epileptici - modificarea sau întreruperea tratamentului - consum de alcool - infecţii intercurente - privare de somn - sarcina şi naşterea - alte cauze similare cu a pacienţilor neepileptici
SE „de novo” la pacienţii neepileptici ♦ simptomatic - infecţii febrile sistemice - infecţii ale SNC (meningită, encefalită) - boli cerebrovasculare - traumatisme craniocerebrale - intoxicaţii medicamentoase - tumori sau abcese cerebrale

- tulburări metabolice (hipocalcemie, hipoglicemie, hiperglicemie noncetozică, hiponatremie, encefalopatie hipoxic-ischemică, insuficienţă renală, sepsis)
- radioterapie

♦ idiopatic

Mecanismul fiziopatologic al SE este puţin înţeles şi poate implica factori genetici şi de mediu. Unii autori consideră că apariţia crizelor epileptice recurente este determinată de un dezechilibru între activarea sistemului neuronal de depolarizare (eliberarea aminoacizilor excitatori cu activarea receptorilor postsinaptici N-metil-aspartat favorizează depolarizarea care este urmată de o transmisie anormală)şi inhibiţia acestuia – sinapsele GABA-ergice. De asemenea, SE în special cel convulsiv cu crize generalizate tonico-clonice, poate determina direct sau indirect afectare cerebrală sau sistemică, ceea ce interferă cu mecanismul fiziopatologic şi agravează consecinţele generate de recurenţa crizelor. Leziunile cerebrale directe sunt determinate în principal de excitotoxicitate care rezultă din creşterea şi extinderea activităţii neuronale. Leziunile neuronale indirecte rezultă din inabilitatea sistemului circulator de a suplini nevoia de oxigen şi glucoză datorată metabolismului neuronal accelerat. Acest deficit energetic apare în general după 30 min. de crize repetitive şi prelungite când mecanismele sistemice compensatorii sunt depăşite (27).

Clasificare şi tablou clinic. În prezent, cea mai utilizată clasificare a SE derivă din clasificarea sindroamelor şi a crizelor epileptice şi împarte SE în convulsiv generalizat sau parţial şi non-convulsiv generalizat sau parţial (26). Dupont (2009) consideră că 9-33% din pacienţii cu SE prezintă crize generalizate, 25-75% au crize focale, iar 19-66% au crize cu generalizare secundară.

Statusul epileptic non-convulsiv se defineşte prin schimbarea comportamentului, a statusului mental al pacientului sau prezenţa unor manifestări psihice (psihoză) însoţite de descărcări epileptice continui EEG (28). Aproximativ 8% din pacienţii aflaţi în comă, fără o etiologie precizată, au fost diagnosticaţi ulterior EEG cu SE non-convulsiv (26). Statusul epileptic non-convulsiv se clasifică în funcţie de modificările EEG înregistrate ictal în SE tip absenţă şi SE parţial complex.

Statusul epileptic tip absenţă, manifestare polimorfă care poate complica multe sindroame epileptice, apare tipic la pacienţii cu epilepsii generalizate idiopatice şi mai puţin la cei cu epilepsii generalizate criptogenice sau simptomatice (29). Statusul epileptic tip absenţă „de novo” cu debut tardiv este precipitat de factori toxici sau metabolici şi apare în special la bolnavii fără istoric de epilepsie, manifestându-se printr-o stare de confuzie de intensitate variată asociată cu mioclonii perioculare. Diagnosticul este pus pe baza traseului EEG şi antecedentelor epileptice (figura 17).

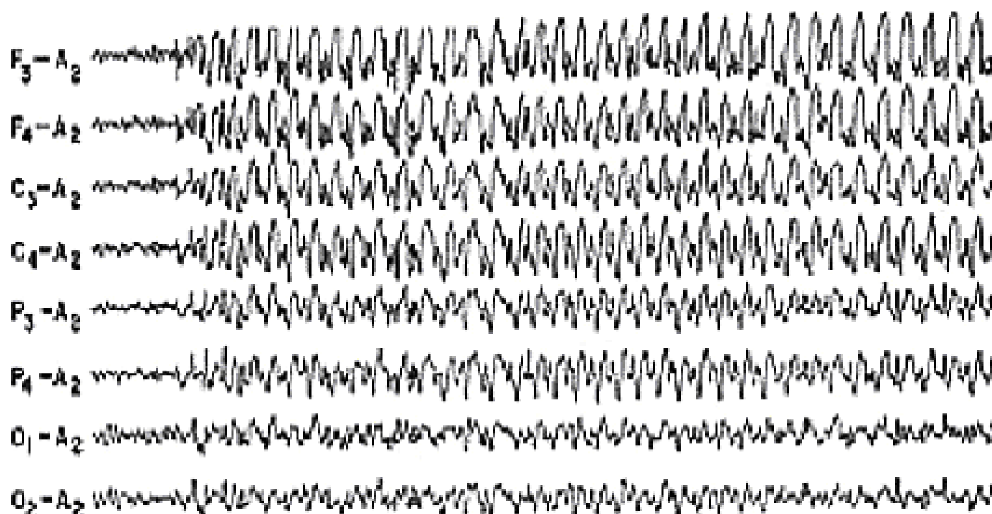


Figura 17. Status epileptic tip absenţă.

Înregistrare EEG descărcare continuă de complexe vârf-undă 3c/s.

Diagnosticul diferenţial se impune în principal cu encefalopatia metabolică, aura migrenoasă, amnezia post-traumatică, confuzia postictală prelungită, intoxicaţia cu diferite substanţe, amnezia globală tranzitorie şi atacul ischemic tranzitor (28).

Ameliorarea stării clinice şi EEG se obţine în general după administrarea i.v. de benzodiazepine (BZD) – (10). Dacă crizele persistă se poate repeta doza după 10 min, iar în caz de eşec se poate administra valproat de sodiu (VPA) sau fenobarbital (PB) iv (28).

Statusul epileptic parţial complex se caracterizează prin crize parţiale complexe continui sau rapid recurente. Perturbarea ciclică a stării de conştienţă este specifică pentru SE parţial complex cu origine în lobul temporal şi necesită tratament intensiv pentru a preveni sechelele cognitive (28). În cazurile rare în care originea crizelor este frontală simptomele sunt nespecifice (29). Modificările EEG sunt variabile şi nu întotdeauna sunt prezente descărcări tipice vârf sau vârf-undă focale.

Tratamentul iniţial constă în administrarea de BZD i.v. La pacienţii epileptici cunoscuţi se poate recomanda iniţial fenitoină. În schimb, cazurile „de novo" sunt frecvent rezistente la medicaţia de primă linie şi de aceea poate fi necesară asocierea VPA sau PB (28). La pacienţii care nu răspund la tratament poate fi utilă administrarea enterală de topiramat (30) sau levetiracetam iv (31).

Statusul epileptic convulsiv complică rar evoluţia epilepsiilor generalizate idiopatice şi mai rar a epilepsiilor parţiale sau secundar generalizate (32). Clinic se caracterizează prin activitate motorie mioclonică, tonică şi/sau clonică continuă sau paroxistică, asociată cu alterarea marcată a stării de conştienţă sau prin comă însoţită de fenomene motorii reduse (contracturi faciale, secuse oculare nistagmice, mişcări focale subtile ale trunchiului sau membrelor). În general, în 70% din cazuri, manifestările clinice sunt evidente şi numai în 30% din pacienţi sunt subtile (28). Electroencefalograma (figura 18) este utilă în cazurile cu simptomatologie motorie redusă şi pentru diferenţierea de alte manifestări ca miocloniile postanoxice din afecţiuni cardiace, recuperarea după anestezie generală sau coma indusă de barbiturice şi statusul nonepileptic psihogen (33).

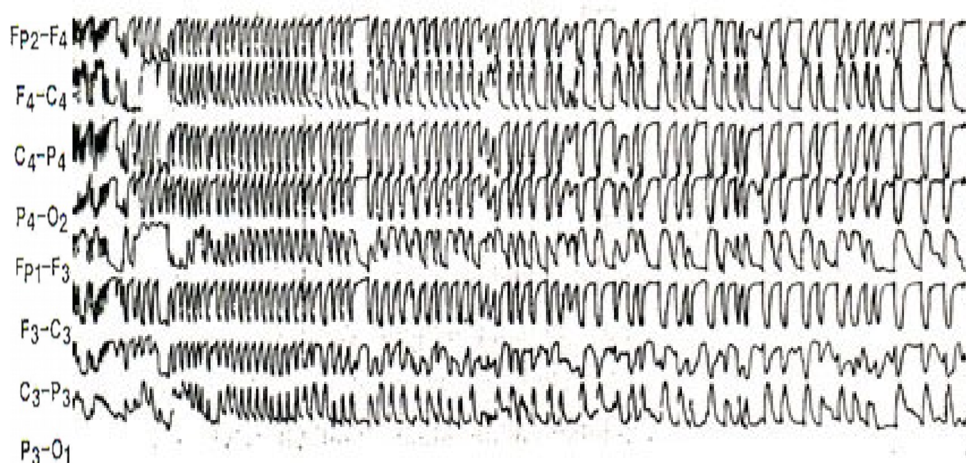


Figura 18. Status epileptic convulsivant: ritm recrutant format din vârfuri cu frecvenţă de 10 c/s de amplitudine crescândă.

Tratamentul implică măsuri generale şi farmacologice.

Măsurile generale cuprind:

➢ monitorizarea funcţiilor vitale;

➢ prelevarea de sânge pentru glicemie, electroliţi, uree, hemoleucogramă, determinări toxicologice şi concentraţie plasmatică a medicamentelor antiepileptice (MAE);

- examen LCR, hemoculturi, uroculturi dacă se suspectează o etiologie infecţioasă;
- explorări neuroimagistice de tip CT sau IRM cerebral.

Măsurile farmacologice trebuie iniţiate de urgenţă (tabelul 22). Durata prelungită a SE convulsiv creşte riscul de apariţie a leziunilor neuronale şi a complicaţiilor sistemice (27).

Tabelul 7. Tratamentul farmacologic al statusului epileptic (Corral-Ansa, 2008)

Iniţial (0-30 min.) - prima linie terapeutică: diazepam 0,25-0,5 mg/kg iv sau clonazapam 0,5-1 mg iv - a 2-a linie terapeutică: fenitoină 15-18 mg/kg iv (doza ulterioară 5-10 mg/kg) sau valproat de sodiu 15-60 mg/kg iv **SE refractar (>60 min.)** cu monitorizare EEG continuă sau frecventă, internare la ATI, intubaţie şi ventilaţie asistată - a 3-a linie terapeutică: fenobarbital 20 mg/kg iv, levetiracetam 1000-1500 mg iv - a 4-a linie terapeutică: midazolam bolus iv 0,2 mg/kg sau iv perfuzie 0,1-2 mg/kg/oră; propofol 2mg/kg bolus iv sau perfuzie iv 2-10mg/kg/oră; tiopental 3mg/kg bolus iv sau 2-5 mg/kg/oră perfuzie iv

Tratamentul iniţial va fi decis în funcţie de durata crizelor. Astfel, în convulsiile cu durată sub 30 min pot fi administrate cu succes BZD (diazepam, lorazepam sau clonazepam). Efectul anticonvulsivant al lorazepamului este de 12-24 de ore comparativ cu 15-30 min. al diazepamului chiar dacă acesta este în combinaţie cu fenitoină (26). Clonazepamul este util în special în SE mioclonic. Dacă durata a fost peste 30 min. este indicată o combinaţie de BZD şi antiepileptice cu efect prelungit, PB sau fosfenitoină, în funcţie de contraindicaţii şi de circumstanţele de apariţie a SE. Persistenţa crizelor după 20 min de la administrarea PB sau după 30 min de la introducerea fosfenitoinei impune asocierea unui alt antiepileptic cu efect prelungit (34). Nu există un consens în ceea ce priveşte tratamentul de linie 3 sau 4. Corral-Ansa consideră că administrarea VPA iv 15-60mg/kg în bolus, urmată de o perfuzie de 1mg/kg/oră poate fi utilă în SE convulsiv mioclonic şi SE tip absenţă. Alţi autori consideră că VPA i.v. este eficace şi sigur, ca tratament de linie 3 în SE refractar la diazepam şi fenitoină (33). Dintre medicamentele antiepileptice de generaţie nouă, levetiracetamul (LEV) şi topiramatul şi-au devedit eficienţa în SE la copil. Schulze-Bonhage (2007) consideră că administrarea i.v. de LEV 1500mg în 15 min. determină oprirea crizelor în SE refractar. Bensalem (2003) a raportat o evoluţie favorabilă a crizelor recurente farmacorezistente după administrarea nazogastrică de topiramat în doză de 150-1600mg. Utilizarea anestezicelor (pentobarbital, midazolam, propofol) este recomandată în cazul SE refractar şi reprezintă linia 4 de tratament. Nu există studii randomizate care să compare eficienţa acestor trei medicamente, dar s-a observat că pentobarbitalul este mai eficace în prevenirea recăderilor decât midazolamul sau propofolul, dar cu efecte secundare mai frecvente.

Prognosticul statusului epileptic

Evoluţia naturală este severă cu leziuni neuronale în hipocamp, cerebel, talamus şi neocortex, mecanismele implicate în producerea acestor leziuni fiind creşterea excitaţiei neuronale.

Morbiditatea „sechelaritatea ulterioară" reprezintă o problemă severă strâns corelată cu durata şi forma SE. Tipurile mai puţin grave de SE sunt cele clonice şi atone (care apar împreună cu CF) şi cele neconvulsive de tip absenţă.

La copil morbiditatea şi mortalitatea cea mai mare o dă grupa de vârstă 0-1 an, ulterior procentul scăzând lent progresiv pe durata copilăriei.

Diagnosticul pozitiv de epilepsie

Elementele esenţiale pentru diagnostic sunt:

- anamneza familială pozitivă pentru epilepsie sau CF;
- anamneza personală (suferinţa cerebrală perinatală, convulsiile febrile);

- alte cauze precipitante în prima copilărie (traumatismele, malformaţiile, paraliziile cerebrale, neuroinfecţiile, etc);

- datele clinice (semiologia crizei, circumstanţele de producere).

EEG joacă un rol esenţial în diagnosticul epilepsiilor deoarece în unele sindroame epileptice la copil se regăsesc adesea corelaţii electroclinice. Cu toate acestea corespondenţa între EEG şi clinică nu este constantă; un procent variabil de copii normali prezintă EEGrafic descărcări paroxistice de tip epileptic fără să fi avut vreodată crize.

Examenele de neuroimagistică (CT-scan, IRM) sunt indicate la epilepticii cu forme atipice de crize când etiologia este necunoscută, la prima criză când sunt suspiciuni de organicitate, la epilepticii la care crizele se agravează, pentru stabilirea strategiei chirurgicale.

Analizele şi testele de laborator: hematologice, biochimice, urinare, monitorizare EKG, examen LCR, biopsie de piele, muşchi şi creier, investigaţii genetice permit diagnosticarea cauzelor speciale ale epilepsiei.

Schema de diagnostic este împărţită în 5 axe în scopul de a facilita abordarea clinică logică pentru diagnostic şi strategia terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

Axa 1: Fenomenul ictal este utilizat pentru a descrie evenimentul ictal cu detaliile necesare.

Axa 2: Tipul de crize din lista de crize epileptice. Trebuie specificată localizarea cerebrală şi stimulii precipitanţi.

Axa 3: Sindromul din lista sindroamelor epileptice cu precizarea că diagnosticul de sindrom nu este întotdeauna posibil.

Axa 4: Etiologia din clasificarea bolilor cel mai frecvent asociate cu crizele şi sindroamele epileptice când este posibil, defectele genetice sau specificarea substratului patologic pentru epilepsiile focale simptomatice.

Axa 5: Degradarea cognitivă este un parametru opţional, dar adesea util, pentru diagnostic.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial va exclude fenomenele paroxistice neepileptice: crizele anoxice, tulburările motorii şi senzoriale neepileptice, tulburările de somn şi crizele psihogene.

● **Crizele anoxice**. În practica clinică sincopa reprezintă evenimentul cel mai frecvent care poate fi confundat cu criza epileptică.

● **Sincopa** caracterizată prin pierderea tranzitorie a conştienţei şi tonusului muscular este consecinţa unei insuficienţe pasagere a irigaţiei cerebrale. Cauzele declanşatoare (emoţii, durere minoră, frică, ortostatism prelungit, atmosferă închisă, etc.) sunt esenţiale pentru diagnostic. Sincopa apare totdeauna ziua, aproape constant în ortostatism fiind precedată de senzaţii sugestive ca: slăbiciune, greaţă, jenă epigastrică, vedere înceţoşată. Pierderea tonusului muscular este progresivă, căderea fiind lentă; rareori poate fi bruscă. În timpul atacului bolnavul prezintă paloare, transpiraţii, puls periferic slab. Dacă hipoxia se prelungeşte poate să urmeze un adevărat atac epileptic (sincopa convulsivantă). Revenirea este în general rapidă cu lipsa fenomenelor postcritice. Traseul EEG este normal.

● **Spasmul hohotului de plâns** se întâlneşte la 4% din copiii sub vârsta de 5 ani.

Formele cianotice sunt constat provocate de frică, durere, frustrare. Copilul începe să plângă în hohote ceea ce antrenează inspiraţii superficiale cu fixarea toracelui în apnee, apariţia cianozei, urmată de pierderea conştienţei şi uneori hipertonie cu opistotonus şi chiar mişcări clonice. Traseul EEG este normal.

Formele palide numite şi crize anoxice reflexe sunt mai puţin frecvente (19%), adesea factorii precipitanţi fiind traumatismele uşoare. Pacientul prezintă constant opistotonus, nistagmus vertical şi contracţia membrelor (1).

Prognosticul este bun, mai târziu pot să apară sincope, tulburări de comportament, crize de mânie cu caracter conversiv.

● **Crizele psihogene** (reacţia de conversiune) sunt în particular frecvente la adolescenţă, dar pot apare şi la vârste de 4-6 ani, fiind cauzate de stări de anxietate acută. Pseudocrizele pot simula în

particular crizele generalizate tonico-clonice sau tonice. Diagnosticul este obişnuit uşor, diferenţiindu-se de crizele adevărate prin multiple aspecte.

Debutează cu senzaţie de ameţeală, căderea este lentă, reflexele sunt prezente, pleoapele se opun la încercarea de a le deschide, durata este mai mare, iar după criză bolnavul acuză diverse senzaţii subiective. Nu se produc niciodată în somn şi rar în perioadele în care pacientul este singur. EEG critic şi intercritic nu arată modificări.

Tratamentul implică psihoterapie şi folosirea anxioliticelor.

● **Migrena** în special cea complicată este caracterizată prin simptome paroxistice de disfuncţie a SNC ca: parestezii, scotoame, vertij, pierdere de scurtă durată a conştienţei (migrena bazilară). Lentoarea instalării simptomelor, prezenţa hemicraniei, anamneza familială pozitivă pentru migrenă, traseul EEG neepileptic pleadează pentru migrenă.

● **Sindromul de hemiplegie alternantă** a sugarului este caracterizat prin crize tonice şi alterarea mişcărilor oculare care pot simula crizele epileptice. Crizele sunt urmate de atacuri de hemiplegie ce interesează alternativ cele două jumătăţi ale corpului. Frecvent sunt prezente fenomene neurovegetative. Înregistrările EEG din cursul crizelor au demonstrat absenţa oricărei activităţi paroxistice ceea ce permit diagnosticul diferenţial.

● **Manifestările paroxistice neepileptice de somn** sunt numeroase şi adesea sunt fenomene tranzitorii numite „evolutive” care intervin doar într-o anumită perioadă a vieţii (tabelul 8).

Tabelul 8. Crize hipnice.

● Mioclonii hipnice	● Pavor nocturn
● Bruxism	● Enurezis nocturn
● Jactatio capitis nocturna	● Paralizie hipnagogică
● Automatisme verbale nocturne	● Sindromul „sleep-apneea”
● Automatism ambulator nocturn	● Cluster headache
● Distonie paroxistică nocturnă	● Patologia cardiovasculară din somn
● REM behaviour disorders	● Narcolepsia

Probleme de diagnostic diferenţial prezintă pacienţii care au avut deja o criză epileptică diurnă, care au prezentat alte probleme neurologice şi care dezvoltă în viitor tulburări nocturne.

● **Crizele de altă natură** sunt reprezentate de manifestări critice neepileptice care se observă în cursul intoxicaţiilor exogene şi endogene, a vasculopatiilor cerebrale acute şi cronice în care diagnosticul este uşurat de prezenţa simptomelor legate de patologia principală (tabelul 9).

Tabelul 9. Crize de altă natură.

● Atacuri ischemice tranzitorii	● Mioclonia benignă Fejerman
● Drop attacks	● Mioclonia esenţială
●Amnezie tranzitorie globală	● Mioclonia spinală
● Spasmus nutans	● Coreoatetozele paroxistice
● Apraxie oculomotorie Cogan	● Coreea familială benignă
● Opsoclonia	● Torticolis paroxistic benign
● Hyperekplexia	● Sindrom Sandifer
● Sincineziile din bolile degenerative	● Distonie secundară (neuroleptice, PHT, L-Dopa Metoclopropamid)
● Paramioclonus multiplex Friedreich	
● Mioclonia palato-faringo-laringo-oculo-diafragmatică	

Tratamentul epilepsiilor este complex şi constă în:

1.tratament farmacologic;

2.asistenţă psihosocială;

3.tratament chirurgical în formele farmacorezistente.

1.Terapia farmacologică

Terapia antiepileptică este simptomatică, scopul ei fiind obţinerea unui control cât mai bun posibil al crizelor. Decizia cu privire la începerea tratamentului la copiii cu epilepsie nu trebuie să fie rigidă şi ideal ar trebui adaptată fiecărui copil. Indicaţia clasică „o criză nu este epilepsie" şi deci nu trebuie tratată şi „o a doua criză este epilepsie" şi deci trebuie tratată sau „EEG nu trebuie niciodată tratat", poate fi adevărată într-un număr mare de cazuri, dar s-a dovedit a fi extrem de riscant să fie aplicată la toţi pacienţii.

Tratamentul antiepileptic trebuie aplicat cât mai precoce posibil de la debutul epilepsiei, deoarece repetarea crizelor contribuie la consolidarea mecanismelor patogenice ce intervin în declanşarea lor. Tratamentul trebuie aplicat la toate cazurile de epilepsie, chiar dacă se pune problema şi a unui tratament cauzal, în acest ultim caz terapia cu medicamente antiepileptice (MAE) se va aplica atât înainte cât şi după tratamentul etiologic. Evaluarea rezultatelor se va baza în primul rând pe criteriul clinic şi în al doilea rând pe cel EEG (35).

Există un număr însemnat de medicamente antiepileptice între care unele sunt de ordinul I adică administrate singure ca monomedicaţie pot controla crizele, iar altele sunt de ordinul II ce nu vor reuşi să controleze crizele decât în asociere cu un antiepileptic de primă linie.

Principalele medicamente antiepileptice sunt prezentate în tabelul 10.

Alegerea antiepilepticului se va face în raport cu eficienţa sa pentru un anumit tip de criză sau sindrom, efectele sale secundare, uşurinţa de utilizare, particularităţile individuale ale pacientului (boli asociate, alergii la unele MAE, cost).

Tabelul 10. Principalele medicamente antiepileptice.

Medicamente şi denumiri comerciale	Doza (mg/kg)	Nivel seric µg/ml	T 1/2 (ore)	Nr. dozelor zilnice	* Steady state (zile)	Efecte secundare
Fenobarbital-PB (Luminal, Gardenal)	3-6	10-40	25-150	1	14-21	Iritabilitate, depresia funcţiei cognitive, atenţie scăzută s. Stevens Johnson
Difenilhidantoină-DPH (Fenitoină, Phenhidan, Dilantin, Epanutin)	5-6	10-20	24±12	1	10-15	Sindrom Stevens Johnson, ataxie, hirsutism, anemie megaloblastică, hipertrofie gingivală, neuropatie periferică
Primidona-PRM (Primidona, Mysolin)	10-25	3-8	10-25	2-3	4	Similare Fenobarbitalului
Carbamazepină- CBZ (Tegretol, Finlepsin; Timonil, Neurotop)	20-30	4-12	5-12	2	3-5	Disfuncţie hepatică, aplazie medulară leucopenie, eritem, multiform, diplopie, alopecie
Valproat de sodiu-VPA (Depakine, Epilim, Ergynil)	20-40	50-100	8-11	1-2	3-4	Creştere în greutate, alopecie tranzitorie, trombocitopenie, tremor, hepatotoxicitate
Ethosuxinimid-ESM (Zarontin, Petinimid, Suxilep, Morfolep)	20-30	40-100	30-40	2-3	6-12	Ataxie, tulburări psihice, vărsături, anorexie, reacţii autoimune, leucopenie
Clonazepam-CZP (Rivotril)	0,01-0,2	0,005-0,07	20-40	2-3	4-8	Hiperactivitate, deprimarea funcţiei cognitive, sedare
Clobazam-CLB(Frisium)	0,5-1	0,5-1	10-30	1-2	3-5	Somnolenţă, rahs cutanat

Medicamente şi denumiri comerciale	Doza (mg/kg)	Nivel seric µg/ml	T 1/2 (ore)	Nr. dozelor zilnice	* Steady state (zile)	Efecte secundare
Vigabatrin-GVG (Sabril)	20-80	1,4-14	5-7	2	1-2	Creştere în greutate, somnolenţă, cefalee, vertij
Lamotrigina-LTG (Lamictal)	2-10 1-5+VPA	1,5-3	24-30 48-60	2	3-10	Rash, s. Stevens Johnson, ataxie, tremor, insomnie insuficienţă hepatică
Topiramat-TPM (Topamax)	5-19	1,5	12-24	2	3-6	Nefrolitiază, anorexie, agresivitate, hiperkinezie, ataxie, leucopenie, diplopie
Felbamat-FBM (Felbatol)	15-45	4-20	13-23	2		Hepatotoxicitate, anemie aplastică, anorexie, greţuri
Gabapentin-GBP (Neurontin)	30-60		5-8	3	2-5	Tremor, ataxie, nistagmus, cefalee, vărsături, astenie
Oxcarbazepine (Trileptal)	30-40	2,1 –36,7	8-10	2	2-3	Reacţii alergice, cefalee, ataxie, o oboseală, hiponatremie
Tiagabine (Gabitril)	30-50	21-40 µg/l	4-8	2-3	1-2	Cefalee, oboseală, sedare
Zonisamida-ZNS	2-4	20-30		1-3	10	Agranulocitoza, s.Stevens Johnson, insuficienţă renală acută
Sultiam-ST (Ospolot, Conadil, Elisal)	5-10	6-10	8,6±3,1	2-3		Hiperpnee, parestezii, cefalee, ataxie, psihoze, catatonie.
Levetiracetam-LEV (Keppra)	20	23-25	6	2		Rash, cefalee, somnolenţă, astenie, depresie, tremor
Bromurile-BR		1,5	11,9±1,4		40-50	Toxicoză bromidică
ACTH	30-40 U					HTA, hiperglicemie, infecţii
Progabid-PGB	20-35		36			Hepatotoxicitate
Acetazolamidă (Diamox)	10-50					Cefalee, somnolenţă, prurit

* Stady state = timpul de realizare a concentraţiei serice stabile.

Mecanismul de acţiune al MAE constă în reducerea descărcărilor excesive ale neuronilor epileptici şi frânarea tendinţei la antrenare în activitatea critică a neuronilor normali prin:

- ➢ modularea porţilor voltaj-dependente ale canalelor de sodiu;
- ➢ modularea canalelor de calciu;
- ➢ intensificarea inhibiţiei mediate de acid γ-aminobutiric;
- ➢ inhibiţia efectelor aminoacizilor excitatori asupra receptorilor N-metil D-aspartat şi acidul α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionic.

Eficienţa tratamentului cu MAE depinde de corectitudinea diagnosticului privind tipul crizelor şi tipul sindromului epileptic.

Deşi nu există nici un drog de elecţie în tratamentul epilepsiei unele dintre acestea s-au demonstrat a fi mai eficace în tratamentul unor anumite tipuri de crize, cum ar fi ethosuximid în tratamentul absenţelor, în timp ce altele, ca valproatul de sodiu, au un spectru mai larg de activitate

(tabelul 11). În acelaşi timp se va ţine cont de faptul că unele dintre antiepileptice au potenţial de a agrava sau precipita anumite tipuri de crize (tabelul 12).

Tabelul 11. Medicamentele antiepileptice folosite în diferite sindroame epileptice la copil.

Tip	PB	PHT	CBZ	VPA	ESM	BZD	GBP	LMG	VGB	FBM	TPM	OXC	LEV
Crize neonatale	✓	✓	x	x	x	✓	x	x	x				
EEMP / EEIP	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	x	x				
Sindrom West	x	x	x	✓	x	✓	x	**	✓	**	✓		
E. mioclonică benignă	x	x	x	✓	x	✓	x	x	x	**			✓
Convulsii febrile	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	x				
Sdr. Lennox-Gastaut	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	**	✓	✓		
E. rolandică benignă	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	**	✓	✓	✓	✓
E. absenţa copilăriei	x	x	x	✓	✓	✓	x	**	x	**	x		
E. cu CGTC la trezire	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	**	x	**	✓	✓	✓
E. absenţa juvenilă	x	x	x	✓	x	✓	x	**	x	**	**		
E. mioclonică juvenilă	x	x	x	✓	x	✓	x	**	x	**	**		✓
E. legate de localizare	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelul 12. Antiepileptice ce pot agrava crizele din unele sindroame epileptice.

Medicament	Sindrom	Agravare posibilă
Carbamazepina	Absenţe epileptice Epilepsie mioclonică juvenilă Epilepsie mioclonică progresivă Epilepsie rolandică	Absenţe Crize mioclonice Mioclonus Descărcare continuă de vârf-undă în timpul somnului lent Mioclonus negativ
Fenitoin	Absenţe epileptice Epilepsie mioclonică progresivă	Absenţe Sindrom cerebelos
Fenobarbital	Absenţe epileptice	Absenţe la doze mari
Benzodiazepine	Sindrom Lennox-Gastaut	Crize tonice
Vigabatrin	Absenţe epileptice Epilepsie cu mioclonus	Absenţe Mioclonus
Gabapentin	Absenţe epileptice Epilepsie cu mioclonus	Absenţe Mioclonus
Lamotrigina	Epilepsie mioclonică severă Epilepsie mioclonică juvenilă	La doze mari crize mioclonice

Abrevieri şi simboluri: BZD:benzodiazepine; CBZ:carbamazepină; ESM:ethosuximid; FBM:felbamat; GBP:gabapentin; LMG:lamotrigină; PB:fenobarbital; PHT:fenitoin; VGB:vigabatrin; VPA: acid valproic; TPM: topamax; OXC:oxcarbazepină; LEV:leveteracetam; EEMP:encefalopatie epileptică mioclonică precoce; EEIP:encefalopatie epileptică infantilă precoce.

✓: eficacitate demonstratată; x: eficacitate clinică nedemonstrată; **: există studii care indică un rol posibil în tratamentul acestui tip de criză.

Tratamentul trebuie întotdeauna iniţiat prin monoterapie. Dozele unui singur antiepileptic sunt crescute progresiv până la atingerea unei concentraţii serice terapeutice fără a produce efecte adverse semnificative. Evaluarea eficacităţii antiepilepticului se va face întotdeauna în funcţie de reducerea sau dispariţia crizelor şi nu în funcţie de alţi parametri (modificări EEG, atingerea concentraţiei terapeutice).

În cazul crizelor care nu răspund la tratament, trebuie folosită monoterapia cu un alt antiepileptic care va fi introdus progresiv ca şi primul. După obţinerea rezultatului dorit se va suspenda lent primul medicament aşa cum a fost introdus. Politerapia va fi instituită numai în cazul eşecului monoterapiei cu antiepileptice de primă linie. După câţiva ani de tratament (2-4 ani) cu un bun control al crizelor se pune problema suspendării terapiei (36).

Decizia de a întrerupe medicaţia este la fel de importantă ca şi cea de iniţiere a tratamentului. Factorii care influenţează alegerea momentului întreruperii tratamentului includ severitatea crizelor, vârsta de debut, anomaliile neurologice sau de dezvoltare asociate, aspectul EEG şi tipul de sindrom epileptic.

Suspendarea terapiei antiepileptice se va face foarte lent începând cu 1/4 sau 1/5 din doza zilnică, la 4-6 luni interval, asociat cu control EEG la fiecare reducere.

Atunci când întreruperea medicaţiei nu se poate efectua, folosirea unui program de reducere a terapiei poate fi benefic mai ales pentru pacienţii cu retard mental instituţionalizaţi care prezintă frecvent crize generalizate sau parţiale refractare (1).

2. Asistenţa psihosocială este importantă datorită problemelor psihologice ale copilului epileptic

3.Tratamentul chirurgical este rezervat pacienţilor cu epilepsie rezistentă la tratament şi în special celor cu epilepsie parţială. Este indicat în epilepsiile focale în care descărcarea îşi are originea în arii accesibile chirurgical şi a căror îndepărtare nu produce deficite neurologice grave. Intervenţiile sunt practicate în centre specializate după un studiu preoperator îndelungat în care bolnavul este evaluat clinic (tipul crizelor şi al sindroamelor, prezenţa semnelor de focar, aspecte psihosociale, afecţiuni care contraindică operaţia), EEG, neuroimagistic (IRM, PET, SPECT), neuropsihologic.

Evaluările vor trebui să definească zona lezională, zona epileptogenă primară, zona deficitului funcţional, zona iritativă.

În principal tratamentul chirurgical în epilepsie urmăreşte extirparea leziunii şi ţesutului epileptic perifocal. Procedurile chirurgicale pentru rezecţia zonei epileptogene primare sunt: lobectomie temporală anterioară, amigdalohipocampectomie selectivă, hemisferectomie. Cele mai multe rezecţii sunt de lob temporal, frontal, occipital, hemisferectomii.

Operaţiile pentru îndepărtarea propagării crizelor constau în calosotomie anterioară sau completă, transecţiuni subpiale multiple.

Prognosticul epilepsiei depinde de vârsta pacientului, etiologie, evoluţia terapeutică şi alţi factori care pot fi importanţi de la caz la caz.

Pacienţii epileptici de toate vârstele par a avea o mortalitate relativ ridicată. La copil în primii 10 ani de boală mortalitatea este de 5,7% la care se adaugă 2,9% decese între 11-24 ani. Mortalitatea este mai ridicată pentru epilepsiile cu debut în primul an de viaţă, epilepsiile simptomatice şi spasmele epileptice. Riscul de înec pentru copilul epileptic este de 4 ori mai mare decât la copiii neepileptici; de asemenea riscul de sufocare în cursul unei crize nocturne nu este neglijabil (1).

Moartea subită este mai frecventă la epileptici, chiar dacă nu se cunoaşte cu precizie fiziopatologia.

În prima copilărie în majoritatea cazurilor evoluţia este nefavorabilă. Aceasta este valabilă pentru toate encefalopatiile mioclonice precoce, pentru majoritatea cazurilor de sindrom West şi pentru

alte epilepsii din primele luni de viaţă. Prognosticul este în particular nefavorabil la pacienţii care au prezentat status epileptic (7).

Între sindroamele epileptice care debutează în a II-III-a copilărie distingem epilepsii cu prognostic nefavorabil (s. Lennox-Gastaut, cerebropatiile epileptice), epilepsii cu evoluţie aproape întotdeauna favorabilă (epilepsii cu paroxisme rolandice) şi epilepsii cu prognostic variabil (EMA, EAJ, s. Landau-Kleffner).

Elementele de prognostic favorabil sunt: anamneză familială de epilepsie, crize rare şi de un singur tip, EEG intercritic normal, debutul tardiv al crizelor (după 3-4 ani), absenţa unor anumite tipuri de crize (tonice şi/sau atonice, crize parţiale cu semiologie complexă, status epileptic), absenţa anomaliilor neurologice, intelect normal.

Elementele de prognostic nefavorabil sunt: prezenţa de leziuni cerebrale organice demonstrabile, frecvenţa crescută a crizelor, EEG intercritic cu modificări severe, tratament tardiv sau rău condus.

Dintre epilepsiile vârstei pediatrice 70% pot fi vindecate cu o terapie corectă (1). Se consideră vindecat pacientul care nu mai prezintă crize de cel puţin 5 ani şi care a suspendat terapia de cel puţin 1 an.

Probleme psihologice ale vieţii epilepticului

Jumătate dintre pacienţii epileptici, în copilărie şi adolescenţă prezintă dificultăţi şcolare sau relaţionale legate direct sau indirect de boală. O compromitere a inteligenţei se găseşte în 10% din cazuri prin efectul leziunilor cerebrale preexistente crizelor sau determinate de crize dacă acestea sunt foarte frecvente. Un număr important de pacienţii asociază retard mental uşor sau tulburări de învăţare care depind de tulburări neuropsihice specifice (deficit de simbolizare, hipomnezie) sau mai frecvent de hipoprosexie (consecinţă a crizei sau terapiei antiepileptice).

Pe plan afectiv copilul epileptic este adesea tulburat fie prin experienţa traumatizantă a crizelor, fie prin repercusiunea pe care acestea o au asupra familiei şi mediului şcolar.

Sindroamele psihiatrice adevărate (psihoze acute, stări disociative cronice) sunt rare; sunt însă frecvente tulburările comportamentale (instabilitate psihomotorie şi agresivitate), stările de anxietate sau depresie şi nu rareori fenomenele isterice.

Existenţa acestor aspecte psihologice şi reflectarea lor socială semnifică faptul că epilepsia infantilă nu trebuie considerată doar ca o recurenţă de crize, ci trebuie abordată ca o problemă complexă unde pe lângă terapia farmacologică este necesară o abordare completă a personalităţii copilului epileptic şi a contextului familial şi ambiental.

1. BIBLIOGRAFIE

2. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child Neurology, Seventh Edition. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Company, 2006.
3. Diaconu G. sindroame epileptice pediatrice. Editura Tehnopress, Iaşi, 2006.
4. Battaglia A, Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. Epileptic Disord, 2005;7(3):181-92.
5. Wallace S.J., The child with febrile seizures. London: Butterwoth, 1988.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia, 2010;51(4):676-685.
7. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001;178-214.
8. Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. J Child Neurol, 2008;407-414.
9. Pinard M.J., Chiron C., Dulac O., Callosotomy for epilepsy after West syndrome. Epilepsia, 1999;40:1727-34.

10. Jambaqué I., Chiron C., Dulac O., Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin în tuberous sclerosis patients. Epilepsy Res., 2000,38,151-60.
11. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA. Epileptic Syndromes în Infancy, Childhood and Adolescence 3rd edn. Wolf P. John Libbey&Co Ltd, 2002.
12. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol, 2005;4:712-717.
13. Nieto-Barrera M, Lillo MM, Rodriguez-Collado C et al. Epilepsia myoclonica severa de la infancia. Estudio epidemiologico analitico. Rev Neurol (Spanish), 2000;30:620-624.
14. Glória MAS, Tedrus L, Fonseca LC et al. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes Evolutive clinical, cognitive and eeg aspects. Arq Neuropsiquiatr, 2010;68(4):550-555.
15. Khiari HM, Chehaider HB, Mrabet A. L'épilepsie occipitale de type Gastaut: a propos d'un cas. La Tunisie Medicale, 2010;88(7):516-518.
16. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds). Epileptic syndromes în infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey,1992;103-114.
17. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity în epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord*. Jun 2008; 10(2): 136-43.
18. Rasmussen T., Andermann F. Rasmussen's syndrome: symptomatology of the syndrome of chronic encephalitis and seizures: 35-year experience with 51 cases. In: Lüders H. ed. Epilepsy surgery. New York: Raven Press, 173-178;1991.
19. Sisodiya S, Cross JH, Blümcke I. Genetics of epilepsy :Epilepsy Research Foundation workshop report Epileptic Disord 2007; 9 (2): 194-236
20. Aicardi J. Epilepsy în children. New York: Raven Press, 1994.
21. Lowenstein DH Status epilepticus: an overview of the clinical problem. Epilepsia. 1999;40 Suppl 1:S3-8.
22. Dodson WE, DeLorenzo RJ, Pedley TA. For the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA. 1993;270:854-9.
23. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. Crit Care. 2002:6:137-42.
24. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: A critical review. Epilepsy Behav. 2009 Feb 21.
25. Dupont S, Crespel A. Status epilepticus: Epidemiology, definitions and classifications. Rev Neurol (Paris). 2009 Apr;165(4):307-14.
26. Novak G, Maytal J, Alshansky A, Ascher C. Risk factors for status epilepticus în children with symptomatic epilepsy. Neurology. 1997 Aug;49(2):533-7.
27. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, Aiguabella-Macau YM. Estatus epileptico. Med Intensiva. 2008;32(4):174-82.
28. Engrand N, Crespel A Pathophysiologic basis of status epilepticus. Rev Neurol (Paris). 2009 Apr;165(4):315-9.
29. Urrestarazu E, Murie M, Viteri C. Management of first epileptic seizure and status epilepticus în the emergency department. An.Sist.Sanit.Navar. 2008;31(Supl.1):61-73.
30. Thomas P, Gelisse P. Non convulsive status epilepticus. Rev Neurol (Paris). 2009 Apr;165(4):380-9. Epub 2009 Feb 14.
31. Belsamen MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. Epilepsy Behav. 2003;4:757-760.
32. Schulze-Bonhage A, Hefft S, Oehl B. Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam-a case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;45:1141-9.
33. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus în idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2007 Sep;48(9):1815.
34. Chen L, Feng P, Wang J, Liu L, Zhou D. Intravenous sodium valproate în mainland China for the treatment of diazepam refractory convulsive status epilepticus. J Clin Neurosci. 2009 Apr;16(4):524-6.
35. Clair B, Demeret S, Dupont S, Tazarourte K. Management of convulsive status epilepticus: Therapeutic strategies. Rev Neurol (Paris). 2009 Apr;165(4):366-72.
36. Guerrini R., Arzimanoglou A., Brouwer O., Rationale for treating epilepsy în children, Suppl. 2, 2002, S9-S21.

37. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine în Childhood Absence Epilepsy. N Engl J Med, 2010;362(9):790-799.

XII.4. PARALIZII CEREBRALE INFANTILE

C. IORDACHE

Paralizia cerebrala (CP) este o tulburare cronica de postura şi de miscare provocata de leziunea sistemului nervos central. CP consta în mişcări reflexe involuntare şi contractii (spasme) musculare care pot afecta o regiune, jumatate de corp sau corpul în totalitate. O serie de afecţiuni ca retardul mental, crizele convulsive sau disfunctii vizuale şi auditive sunt frecvent asociate cu paralizia cerebrala.

Cauze

Paralizia cerebrala este consecinta lezarii sau dezvoltarii anormale a sistemului nervos. în majoritatea cazurilor nu se cunoaste cauza. Leziunea sau disfuncţia poate surveni în timpul sarcinii, în timpul nasterii sau în primii 2-3 ani de viata. Cauzele de CP survenita în timpul sarcinii sau al nasterii pot fi anomalii genetice sau cromozomiale, infecţii sau alte boli ale mamei sau fatului survenite în timpul sarcinii sau complicatii peripartum. Hipoglicemia netratata poate de asemenea determina leziuni cerebrale care pot cauza CP.

CP datorata nasterii premature este legata de dezvoltarea insuficienta a creierului. Copii nascuti prematur au risc crescut de hemoragii cerebrale (hemoragie intraventriculară - IVH). Leucomalacia periventriculară (LPV) este mai frecventa la copii nascuti prematur decat la cei nascuti la termen.

Cauzele care pot determina CP în primii doi sau trei ani de viata sunt legate de lezarea creierului în urma unei boli ca meningita, în urma unei leziuni cerebrale consecutive unui accident sau traumatism cranian sau în urma unei anoxii temporare.

Factori de risc: naşterea prematura şi greutatea mica la naştere, rubeola, infectia cu citomegalovirus şi toxoplasmoza, corioamniotita, administrarea de hormoni tiroidieni sau estrogeni, travaliul dificil sau prelungit, decolarea precoce de placenta, meningita, icterul nuclear, intoxicatia cu plumb, traumatismele craniane severe, trombofilia

Simptome

Chiar daca este prezenta inca de la naştere, paralizia cerebrala poate deveni evidenta abia între unu şi trei ani de viata. Semne de CP severa care pot fi observate imediat dupa naştere includ: dificultati la supt şi inghitit, planset slab sau ascutit, pozitii anormale

Unele semne şi simptome legate de CP pot aparea sau deveni mai evidente odata cu creşterea copilului. Acestea includ: atrofie musculară la nivelul membrelor afectate, perceptii şi senzatii anormale, iritatii ale pielii cauzate de hipersalivatie, afecţiuni dentare datorate dificultatilor în mentinerea igienii cavitatii bucale, traumatisme (prin cadere), pneumonie de aspiratie (aspiratia bolului alimentar). Unii copii cu CP prezinta o serie de tulburari de comportament precum somnolenta excesiva, iritabilitate şi scăderea interesului pentru lumea din jur.

Diagnostic

Diagnosticul paraliziei cerebrale este pus pe baza observarii întârzierii în dezvoltarea fizica a copilului mic, pe baza istoricului bolii, examenului clinic, şi alte teste. Aceste etape includ:

- aflarea informatiilor despre **istoricul bolii copilului** şi despre **evoluţia sarcinei** mamei. Întârzierile în dezvoltare sunt de obicei observate de parinti sau de medic în timpul controalelor de rutina.

- **examen fizic** pentru depistarea semnelor de CP- include evaluarea reflexelor arhaice, functiilor musculare, functiilor vizuala şi auditiva.

- **rezonanta magnetica nucleara la nivel cerebral** pentru identificarea anomaliilor cerebrale şi a altor afecţiuni asociate. Alte teste: tomografie cerebrala,ecografie cerebrala.

Evaluarea şi monitorizarea CP

Odata diagnosticata CP, pacientul va fi evaluat pentru depistarea altor afecţiuni asociate care pot aparea în cadrul paraliziei cerebrale ca: retard psihomotor, crize convulsive, dificultati de alimentaţie, disfunctii auditive şi vizuale, evaluare psihologica pentru tulburarile de comportament.

Tratament

Paralizia cerebrala nu poate fi vindecata, totusi o multitudine de tratamente pot ajuta pacienţii sa-si maximizeze abilitatile şi tonusul muscular, sa previna complicatiile şi sa-si imbunatateasca calitatea vietii. Leziunea cerebrala care produce CP nu progreseaza în timp. Cu toate acestea, noi simptome pot aparea sau se pot agrava cu timpul datorita cresterii şi dezvoltarii copilului.Tratamentul specific variaza de la un pacient la altul şi se poate modifica la acelaşi pacient daca apar alte tulburari noi. în general tratamentul se axeaza pe masuri care imbunatatesc calitatea vietii.

- terapia fizica reprezintă o parte importanta a tratamentului care începe imediat dupa stabilirea diagnosticului şi poate continua de-a lungul vietii pacientului. Acest tratament poate începe inainte ca un diagnostic de certitudine sa fie pus, în funcţie de simptomele pacientului

- medicamentele pot controla o parte dintre simptomele de CP şi pot preveni complicatiile. Acestea pot consta în **antispastice injectabile** pentru imbunatatirea relaxarii musculaturii. Alte medicamente pot fi folosite pentru tulburari obisnuite asociate cu CP ca **anticonvulsivante** pentru prevenirea crizelor convulsive

- în cazuri rare, **chirurgia ortopedica** (pentru muşchi, tendoane şi articulatii) **sau rizotomia selectiva posterioara** (sectionare a radacinilor nervilor spinali sau a celor cerebrali) pentru contractura sau alte tulburari de mobilitate este efectuata imediat dupa diagnosticarea unui nou-născut sau copil mic care prezinta tulburari severe.

- terapii pentru stimularea dezvoltarii senzitive şi a invatarii. Nou-născutii şi copiii mici pot beneficia de aceste terapii de stimulare şi de neurodezvoltare.

XII.5. SINDROMUL HIPOTON LA SUGAR

C. IORDACHE, ȘTEFANA MARIA MOISĂ

Sindromul hipoton se caracterizeaza prin diminuarea de obicei marcata a tonusului şi activitatii musculare spontane şi voluntare, realizand aspectul clinic de “copil moale” (floppy infant), în condiţiile unei stari de constienta normala. Afectarea poate interesa în grade variate musculatura axiala ori pe cea a membrelor, sau poate fi generalizata.

Etiologia sindromului hipoton

1. Boli ale SNC:
- diplegia atona
- ataxia cerebeloasa congenitala
- sechele de icter nuclear
- sindrom Down
- sindrom oculo-cerebro-renal (Lowe)
- lipidoze cerebrale
- sindrom Prader-Willi

2. Boli ale maduvei spinale
- Spina bifida cu mielomeningocel
- Traumatisme
- Amiotrofia spinala progresiva (boala Werdnig-Hoffman)

3. Boli ale neruilor periferici:
- poliradiculonevrite (Guillain-Barre)
- disautonomie familiala
- neuropatie senzoriala congenitala

4. Boli ale jonctiunii neuromusculare
- miastenia Gravis
- botulism infantil

5. Boli musculare
- distrofia musculară congenitala
- distrofia miotonica
- glicogenoza (Boala Pompe)

AMIOTROFIA SPINALA

Definiţie: Degenerarea primitivă şi moartea prin apoptoză a corpilor celulari ai neuronilor motori periferici din măduva spinării şi cei ai nucleiilor motori ai trunchiului cerebral ;

In SUA reprezintă cea mai frecventă boală autozomal recesivă după fibroza chistica;

Majoritatea transmiterea autozomal recesiva- LOCUSUL GENIC 5q12.2-13.3;

■ **Clasificare**:

- clasificarea ISMAC (Internaţional Spinal Muscular Atrophy Consortium):

1. SMA I (forma severă infantilă, boala Werdnig-Hoffmann);
2. SMA II (forma intermediară);
3. SMA III (forma uşoară, juvenilă, boala Kugelberg-Welander);
4. SMA IV (forma adultă, care include mai multe entităţi);

■ **SMA I (Werdnig-Hoffmann)**

<u>Debut</u>: < 6 luni (30% din cazuri debutează în *utero*);

Clinic:

I. Sindrom de neuron motor periferic generalizat:

- hipotonie generalizata atit axiala cit şi la nivelul membrelor;
- ROT abolite generalizat;
- deficit motor sever, bilateral, simetric, predominant proximal (copilul misca doar foarte puţin degetele membrelor), progresiv ascensionind în timp spre muşchii inervati de nervii cranieni;
- Atrofia musculară generalizata;
- Fasciculatii (mai vizibile la nivelul limbii);

II. Deformari scheletice (pectus excavatum, deformarea coloanei vertebrale, artrogripoza);

III. Respiratie paradoxala (cu ajutorul muşchilor abdominali);

IV. Dezvoltare psihica: normala;

Evoluție: insuficienţă respiratorie + tulburari de deglutitie → deces inaintea virstei de 18 luni;

■ **SMA tip II (forma intermediara)**

Debut: între 6 – 18 luni;

Clinic:

I. Sindrom de neuron motor periferic:

- Hipotonia membrelor şi axiala;
- ROT abolite generalizat;
- Deficit motor simetric, predominant proximal (totusi achizitioneaza pozitia sezanda, nu achizitioneaza mersul);

II. Deformari scheletice mai reduse (lordoza lombara, retractii tendinoase);

III. Tremor al extremitatilor superioare;

Evoluție: perioada initiala de progresiune rapida (regres motor) → stabilizare (dupa 1-2 ani de la debut) → afectare respiratorie, tulburari de vorbire şi deglutitie → deces la o virsta medie de 20 ani;

■ **SMA tip III (Kugelberg-Welander)**

Debut: > 18 luni (uneori doar la virsta adulta);

Clinic:

I. Sindrom de neuron motor periferic:

- ROT abolite bilateral, simetric (unii pacienţi au reflexele pastrate dar diminuate);
- Deficit motor bilateral, simetric, predominant proximal (manevra Gowers pozitiva);
- Atrofii musculare proximale (unii pacienţi au hipertrofiata musculatura lojii posterioare a gambei)

II. Tremor al extremitatilor superioare;

III. Deformari scheletice rare;

Evoluție: lenta, poate sa apara dizartria şi disfagia în fazele tardive, dar majoritatea supravietuiesc pina la virsta adulta;

■ **Diagnostic:**

I. Manifestari clinice + debut → tipul de amiotrofie spinala;

II. Examenele electrofiziologice: vitezele de conducere normale; potenţialele de unitate motorie au amplitudine şi durată crescute, adesea polifazice; potenţiale de acţiune ritmice (frecvenţă: 5-15/sec);

III. Examenul anatomo-patologic (nu exista modificari patognomonice):

- medular: degenerarea şi pierderea neuronilor motori din coarnele anterioare, la fel şi în nucleii motori bulbari;
- rădăcinile nervilori spinali: pierderea axonilor mielinizaţi;
- muscular: apar modificări secundare denervării;

IV. Genetică moleculară: deleţia exonului 7 şi 8din gena 5q12.2-13.3;

■ **Tratament:** suportiv (infecţiile respiratorii, ortopedic, recuperator) –doar imbunatateste calitatea vietii;

POLIRADICULONEVRITA DEMIELINIZANTA INFLAMATORIE ACUTĂ (PDIA)
SINDROMUL GUILLAIN - BARRÉ
DEFINIŢIE

PDIA este o afectiune inflamatorie a sistemului nervos periferic cu afectare senzitivo - motorie demielinizanta a radacinilor şi trunchiurilor nervoase, cu evoluție ascendenta în “ pata de ulei “.

Epidemiologie

Incidenta acestei afecţiuni este de 1,9 / 100.000 , mai frecventa la sexul masculin
In toate partile lumii şi în orice sezon, de obicei sporadic, dar au fost descrise şi
“epidemii “ în SUA în 1976 asociate cu vaccinarea antigripală

Etiologie

■ Poate fi precedat de infecţii (C. Jejuni, herpes, Citomegalvirus, HIV, B.Lyme), vaccinuri, interventii chirurgicale (dupa 1 – 4 săptămâni)

■ Poate fi asociat cu:
- boli metabolice - DZ, disglobulinemie, porfirie
- boli sistemice - lupus eritematos diseminat
- paraneoplazii

Fiziopatologie

Cauza necunoscuta, mecanism probabil autoimun

Clinic

Boala evolueaza în 3 faze:
■ Faza de extensie - durata 12 ore (3 - 30 zile), manifestari neurologice evoluție ascendenta
■ Faza de platou - durata 1 - 3 săptămâni, semnele neurologice maxime
■ Faza de recuperare - durata 1 săptămână - 28 luni, remiterea simptomelor
■ **Deficit motor**
- muşchii membrelor
- muşchii respiratori
- musculatura inervata de nervii cranieni – VII, IX, X

▪ **ROT**
Diminuate / abolite

▪ **Tulburari senzitive**
Durerile musculare, tulburarea de sensibilitate profunda

▪ **Tulburari vegetative**
Rare, hipotensiunea ortostatica, tulburari sfincteriene, perturbari vasomotorii

Examene paraclinice

■ **LCR**
- disociatia albumino – citologica: proteinorahie crescută şi celule < 10/mmc din săptămână a – 2 - a de boala

■ **Examen neurofiziologic**
- EMG - traseu neurogen
- VCN motorii - ↓↓
- Modificarile valorilor VCN sunt segmentare, neomogene, neuniforme – dispersie temporala
- Bloc de conducere
- Unda F – intirziata
- Reflex H - scăzut sau absent

Criterii de diagnostic necesare:

1. Deficit motor progresiv la mai mult de un membru, care variaza de la deficitul muscular minim la nivelul picioarelor la paralizie totala a celor 4 membre
2. Areflexia de grade variate - ROT ahiliene absente şi ROT rotuliene şi bicipital scăzute

Acestea sunt suficiente daca sunt prezente şi alte criterii de diagnostic

Criterii foarte sugestive pt diagnostic:

■ 1. Progresia deficitului se opreste în 4 săptămâni de la debut, deficit relativ simetric, semne / simptome senzitive usoare, implicarea nervilor cranieni, disfuncţie vegetativa

■ 2. Recuperarea începe în 2 - 4 săptămâni dupa ce se opreste progresia

■ 3. Absenta febrei la debutul semnelor neurologice

■ 4. LCR - creşterea proteinorahiei dupa 1 săptămână de afectare clinica, cu <10 elemente mononucleare / mmc

■ 5. Anomalii ale VCN într-un anumit moment al bolii (in aproximativ 80 % din cazuri)

Tratament:

■ PDIA este o urgenta medicala!

A. Tratamentul specific

■ Gamaglobuline 0,4 g / kgc / zi 5 zile sau 1g / kgc / zi 2 zile

■ Plasmafereza în prima săptămână de boala (cazurile severe cu extensie rapida precoce)

B. Tratamentul simptomatic

■ Tratament preventiv al complicatiilor de decubit

■ Supraveghere şi urmarire clinica şi paraclinica

Evoluție

■ Pe termen scurt, în faza acuta a bolii sunt prezente urmatoarele riscuri:
- Insuficienta respiratorie acuta
- Tulburari de deglutitie
- Afectare cardiovasculara
- Complicatii de decubit

▪ Pe termen lung sau în cursul cronicizarii:
- 80 % - recuperare completa în săptămâni sau luni, fara sechele
- 20 % - sechele motorii de obicei usoare sau severe

MIASTENIA GRAVIS

■ **Definiţie** Miastenia gravis este o boală autoimună, cea mai frecventă dintre tulburările de joncţiune neuro-musculară, caracterizată clinic prin slăbiciune musculară şi fatigabilitate.

■ **Prevalenţa** sa este de 125 la 1.000.000 locuitori, 7-9 la 100.000 în Europa de Nord. Debutează la orice vârstă, cu un vârf de frecvenţă între 15-30 ani şi o predominanţă la sexul feminin (3: 2), şi un al doilea vârf de frecvenţă după 50 ani cu o distribuţie egală pe sexe . În 10-15% din cazuri debutează înainte de 15 ani .

■ **Etiopatogenie:**Anomalia transmiterii influxului nervos spre fibra musculară este legată de un bloc postsinaptic prin blocarea receptorilor de Acetilcolină de către autoanticorpi (90%, în 10% mec imun celular).

■ **Forme clinice**

■ **- forme oculare pure** 10-15% cazuri, mai frecvente la copil, au evoluţie favorabilă, sunt rezistente la tratament, iar Ac antiRACh sunt prezenţi în 50% cazuri după unii autori în 10-40 % cazuri după alţii. Ac MuSK 40-60%

■ **- forme generalizate** de la debut (Ac anti RAch65-85%)

■ - **forme oculare la debut, ulterior generalizate**, mai frecvente la adult

■ **după vârsta de debut** :

■ **- tipul adult**

■ - **tipul juvenil** , debut după 10 ani, niciodată sub 1 an, cu frecvenţă mai mare la fete mai ales postpubertar

■ **-tipul neonatal tranzitor** prezent la 10- 18% din nounăscuţii mamelor cu miastenie gravis sau seropozitive pentru MG, prin pasajul transplacentar al anticorpilor antireceptori ACh de la mamă la făt (în special în a doua jumătate a gestaţiei).

Simptomatologie clinica

■ Deficitul de forta musculară este variabila de la o zi la alta şi în cursul aceleasi zile, se accentueaza la efort şi se atenueaza la repaus.

■ Topografic (variabil)cuprinde:

■ Muşchii oculomotori extrinseci(vezi fig) cu strabism, diplopie, ptoza uni-/bilaterala, oftalmoplegie-la debut frecvent

■ Muşchii inervati de alti nervi cranieni cu facies fijat cu tulburari de fonatie şi deglutitie

■ Muşchi extensori ai trunchiului şi gatului responsabili de tulburari respiratorii cu dispnee de efort

■ Muşchii membrelor cu deficit proximal fara abolirea ROT

Diagnosticul pozitiv:

■ fatigabilitatea cu variabilitatea caracteristica,

■ testul la Miostin pozitiv,

■ EMG cu stimulare repetitiva cu decrement şi revenire la normal dupa Miostin,

■ det Ac antiRAch, Ac MuSK, Ac anti muşchi striat

■ CT, RMN mediastin (Timom, hipertrofie timus)

Clasificarea Ossermann, (1958) este cea mai comună.

■ **Gradul I**- localizată la un singur grup muscular (musculatura extraoculară)

■ **Gradul II-** forme generalizate ,fără tulburări respiratorii

■ **IIa**- formă uşoară fără tulburări de deglutiţie

■ **IIb**- formă moderată spre severă cu tulburări de deglutiţie

■ **Gradul III**- formă generalizată acută severă cu instalare rapidă în câteva săptămâni sau luni, cu disfagie, tulburări respiratorii

■ **Gradul IV**- formă tardivă, severă cu afectare bulbară importantă (sau criza miastenică)

Tratament

■ Anticolinesterazice :neostigmina (2mg/kg/zi),piridistigmina(1-7 mg/kg)

■ corticosteroizi.

■ Alte tratamente: plasmafereza, imunoglobulina G iv(2g/kg 2-5 zile sau 0,4 g/kg 5 zile), timectomie (80% cz asoc anomalii timice), azatioprina(2-3mg/kg/zi). Riscul decompensarii determina tratamentul energic al infecţiilor, limitarea interventiilor chirurgicale, evitarea medicamentelor contraindicate bolii.

Prognosticul: este greu de apreciat, depinde de forma clinica şi de raspunsul la tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Eugen Pascal Ciofu, Carmen Ciofu. Esentialul în pediatrie, Ed. II, Editura Medicala Amaltea, 2002, 522-524
2. Catrinel Iliescu. Paraliziile cerebrale. www.scribd.com
3. www.megapdf.com
4. Arseni. Tratat de neurologie. Ed. Medicala, 1979, Vol.III 158-196,
5. Arseni. Tratat de neurologie. Ed. Medicala, 1979, Vol.II, 130-168

XII.6. TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA COPIL

INGRITH MIRON, ŞTEFANA MARIA MOISĂ

Epidemiologie

Tumorile primare ale sistemului nervos central (SNC) sunt cele mai frecvente tumori solide ale copilăriei, iar tumorile cerebrale sunt a doua localizare ca frecvenţă la acest grup de vârstă, după leucemii. Incidenţa tumorilor cerebrale este de 28 cazuri la 1 milion de copii cu vârste < 15 ani.

Vârsta medie este variabilă, vârful incidenţei fiind localizat între 4-8 ani.

Repartiţia pe sexe relevă o preponderenţă masculină, mai evidentă în meduloblastoame şi ependimoame.

Repartizarea localizărilor supratentoriale şi subtentoriale este în număr egal la toate vârstele pacienţilor, cu o frecvenţă discret mai crescută pentru cele supratentoriale la copiii cu vârste < 2 ani (1).

Etiologie

Cauza majorităţii tumorilor cerebrale la copii rămâne necunoscută, doar doi factori de risc părând să prezinte o importanţă particulară [2]:

- bolile genetice variate
  - neurofibromatoza, scleroza tuberoasă, angiomatoza von Hippel-Lindau

Au fost raportate ocazional asociaţii familiale de tumori SNC.

- expunerea la radiaţiile ionizante şi anumite substanţe chimice

Histologie

Există tumori ale SNC care sunt preponderente la copil:

- *meduloblastoamele*, cunoscute ca tumori primitive neuroectodermice (*primitive neuroectodermic tumors*, PNET) ale cerebelului; reprezintă 40% din totalitatea tumorilor de fosă posterioară, cu un vârf al incidenţei la vârsta de 5 ani şi predominanţă masculină.
- *ependimoamele*, tumori ce provin din celule ependimale ce acoperă ventriculii cerebrali (mai frecvent ventriculul IV); circa 50% din copii cu ependimoame sunt diagnosticaţi înaintea vârstei de 2 ani; raportul B/F este egal cu 1.
- *astrocitoamele cerebeloase* (*subtentoriale*), predominent tumori pilocitice sau cu grad redus de malignitate; prezintă un maxim de incidenţă între 6-9 ani.
- *astrocitoamele cerebrale* (*supratentoriale*) reprezintă 1/3 din tumorile cerebrale, cu o puternică predominenţă masculină a tumorilor *low-grade*; circa 10% din aceste tumori sunt de grad de malignitate crescut şi survin la vârste medii cuprinse între 9-10 ani, cu prevalenţă egală la ambele sexe.
- *glioamele de trunchi cerebral* (10-20% din toate tumorile cerebrale la copii) prezintă o incidenţă maximă localizată la vârste cuprinse între 5-9 ani; 80% dintre aceste tumori îşi au originea în puntea cerebrală şi sunt foarte agresive, în funcţie de localizare.
- *tumorile germinale pineale*, care sunt tumori rare, tind să apară la băieţii cu vârste cuprinse între 10-14 ani [3].

Clasificare

Aproximativ 50% din tumorile cerebrale la copil sunt infratentoriale, 3/4 dintre acestea fiind localizate la nivelul cerebelului sau al ventriculului IV.

Principalele *tumori infratentoriale* (de fosă posterioară) sunt:

- astrocitomul cerebelos (de obicei pilocitic, ocazional invaziv sau *high-grade*)
- meduloblastomul (tumoră primitivă neuroecteodermală)
- ependimomul
- gliomul de trunchi cerebral (de obicei diagnosticat exclusiv imagistic; *high-/low-grade*)

Tumorile supratentoriale apar în regiunea selară sau supraselară şi/sau în alte arii ale creierului [10].

- Tumorile selare şi supraselare reprezintă 20% din tumorile cerebrale ale copilului şi includ următoarele tipuri:
  - craniofaringiomul
  - gliomul diencefalic (chiasmă, hipotalamus şi/sau talamus – în general *low-grade*)
  - germinomul
- Alte tumori cu localizare supratentorială sunt:
  - astrocitomul *low grade* (gliomul de grad I şi II), astrocitomul malign sau *high grade* (astrocitom anaplastic, glioblastom multiform)
  - gliomul mixt
  - oligodendrogliomul
  - tumorile primitive neuroectodermale (neuroblastomul cerebral)
  - ependimomul
  - meningiomul
  - tumorile de plex coroid (papilom şi carcinom)
  - tumorile parenchimatoase pineale (pineoblastom, pineocitom, tumori pineale mixte)
  - tumori neuronale şi neurogliale mixte (gangliogliom, gangliogliom infantil desmoplastic, tumoră neuroepitelială disembrioplastică)

Tumorile embrionare sunt cele mai frecvente tumori SNC, reprezentând circa 20-25% din toate tumorile SNC pediatrice. Aceste tumori sunt histologic clasificate ca grad IV OMS şi prezintă potenţial de metastazare la nivelul nevraxului, cu însămânţare la nivelul lichidului LCR (30-40% din pacienţi) [9].

Acest grup include:
- meduloblastoame
- PNET supratentoriale
- pineoblastoame
- ependimoblastoame
- meduloepitelioame
- tumori rabdoide/teratoide atipice

Tabel 1. Clasificarea OMS a tumorilor SNC (1989-1993) [4]

Tumorile gliale
- Astrocitoame astrocitice
- Astrocitoame anaplazice
- Tumori cu celule gigante subependimale
- Glioame gigantocelulare

Tumorile oligodendrogliale
- Oligodendroglioame
- Oligodendroglioame anaplazice

Tumorile ependimale
- Ependimoame
- Ependimoame anaplazice
- Ependimoame mixopapilare

Tumorile plexului coroid
- Papiloame ale plexului coroid
- Tumori anaplazice ale plexului coroid

Glioamele mixte
- Glioame multiforme

Tumorile neuronale
- Gangliocitoame
- Ganglioglioame
- Ganglioglioame anaplazice

PNET
- Tumori NOS, cu diferenţiere astrocitară, ependimală, neuronală, oligodendroglială mixtă
- Meduloepitelioame

Tumorile pineale
- Pineocitoame
- Pineoblastoame

Există o clasificare fenotipică actuală a tumorilor cerebrale, care necesită identificarea antigenelor celulare, a citoscheletului, membranei şi a neurotransmiţătorilor.

Markerii tumorali cel mai frecvent disponibili sunt *proteina acidă fibrilară* (*GFAP*), *enolaza neuron-specifică* (*NSE*), *proteina neurofilamentelor* (*NFP*) şi *proteina S-100*.

Din punctul de vedere al acestor studii fenotipice, tumorile cerebrale ale copiilor sunt diferite de cele ale adulţilor.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al tumorilor cerebrale se realizează atât clinic şi imagistic, cât şi cu ajutorul altor metode avansate, precum: analiza imunohistochimică, citogenetică şi moleculară sau măsurarea activităţii mitotice.

Examen clinic

Majoritatea tumorilor cerebrale pediatrice sunt subtentoriale, în timp ce tumorile adultului tind să fie supratentoriale.

Simptomele iniţiale depind de vârsta copilului şi localizarea tumorii.

- La *sugar*, se pot obiectiva: creşterea rapidă a circumferinţei craniului, hidrocefalie, aspect de globi oculari „în apus de soare", „zgomot de oală spartă" la percuţia craniului.
- *Copiii* pot prezenta paralizii de nervi cranieni, ataxie, hemipareză, hipereflexie, clonus, edem papilar, ameţeli, modificări de personalitate sau de performanţă şcolară, anorexie, iritabilitate, crize oculogire, convulsii.

De asemenea, creşterea presiunii intracraniene poate fi deseori diagnosticată, în prezenţa următoarelor simptome:

- cefalee matinală, uneori persistentă, alteori în pusee accentuate, care trezeşte copilul din somn
- vărsăturile în jet, evidenţiate mai ales la modificarea poziţiei corpului
- letargie

Investigaţii paraclinice

- Examenul imagistic în rezonanţă magnetică (IRM) este metoda performantă de evaluare a tumorilor cerebrale şi trebuie să includă întreaga măduvă spinală, pentru a evalua diseminarea tumorală.
- Majoritatea tumorilor sunt abordabile prin biopsie, cu excepţia glioamelor bazei creierului (datorită localizării şi prognosticului nefavorabil).
- Dacă există o susceptibilitate crescută de metastazare la distanţă (precum în meduloblastom), puncţia lombară şi/sau aspiraţia medulară ar putea fi utilă [5].

Diagnostic diferenţial

- hidrocefalia secundară, ocluzia foramenului Magendie şi Lushka
- procese inflamatorii precum encefalitele, abcesul cerebral şi nevrita optică
- malformaţii cerebrale, hemangioame, malformaţii arterio-venoase
- anumite perturbări metabolice (saturnism, hipercorticism, hiperparatiroidism, boala Addison) [6]

Stadializare

Scopul principal al stadializării este determinarea localizării tumorii, extensiei şi dimensiunilor sale, rapoartelor cu cavităţile ventriculare. Metastazele extracerebrale şi ganglionare sunt extrem de rare, deşi trebuie luată în considerare şi metastazarea pe calea LCR.

Nu există până în prezent un sistem internaţional acceptat de stadializare a tumorilor cerebrale, acestea fiind codificate adesea ca localizate sau metastatice; pot fi unifocale sau multifocale.

Principalii factori de prognostic sunt *grading*-ul tumoral şi indexul mitotic [12].

Tabel 2. Stadializarea anatomică a tumorilor supratentoriale

T1	tumoră cu diametru < 5 cm, limitată la un singur sediu
T2	tumoră cu diametru > 5 cm, limitată la un singur sediu
T3	tumoră cu diametru < 5 cm, dar care invadează sau infiltrează sistemul ventricular
T4	tumoră ce depăşeşte linia mediană, invadează emisferul opus şi se extinde subtentorial

Principii de tratament

Alegerea tratamentului adecvat este posibilă doar în condiţiile unui diagnostic corect şi a unei stadializări exacte. Copiii cu tumori cerebrale reprezintă o provocare terapeutică majoră, rezultatul optim necesitând eforturile coordonate ale pediatrilor alături de alte specialităţi: neurochirurgie, neurologie, recuperare, anatomie patologică, radioterapie, chimioterapie, radiologie, endocrinologie şi psihologie.

Diagnosticarea neurofibromatozei concomitente este importantă, deoarece boala genetică poate afecta prognosticul şi tratamentul tumorii cerebrale.

Pentru fiecare pacient se va alege tratamentul cu intenţie curativă, urmărindu-se recuperarea sechelelor apărute pe termen lung. Pentru majoritatea pacienţilor nu există un tratament standard, şi când este posibil, aceştia vor fi înrolaţi în studii clinice.

Progresele în biologia moleculară a tumorilor SNC pediatrice ar putea conduce la ameliorarea stratificării strategiilor terapeutice convenţionale.

Noile terapiile moleculare ţintite ar putea deschide calea creşterii eficacităţii şi diminuării toxicităţii [13].

Tratamentul loco-regional: Chirurgia

Programul terapeutic cuprinde adesea chirurgia primară, dacă aceasta este tehnic posibilă, aceasta fiind indicată în majoritatea cazurilor tumorilor cerebrale la copil.

Este foare importantă înlăturarea chirurgicală cât mai complet posibil a tumorii cerebrale fără a cauza injurii ireversibile, pentru a asigura rezultate cât mai bune şi un status neurologic convenabil; neurochirurgia se recomandă a fi efectuată în centre neurochirurgicale cu experienţă în chirurgia tumorilor cerebrale.

Chirurgia poate include inserarea unui şunt ventriculo-peritoneal pentru îndepărtarea obstrucţiei şi prevenirea herniei cerebrale.

Noile metode imagistice (IRM, PET, PET-CT) sunt utile în ameliorarea rezultatelor terapiilor neurochirurgicale.

În funcţie de localizare, vârstă şi forma histologică, se pot asocia radioterapia (RT) şi/sau chimioterapia (CHT).

Tratamentul locoregional: Radioterapia

Noile tehnici radioterapice pot ameliora calitatea şi durata supravieţuirii la copiii cu tumori cerebrale.

Asocierea radioterapiei (RT) cu chimioterapia în glioamele *high grade* (inclusiv cele pontine) rezecate complet permite creşterea supravieţuirii. Chimioterapia este în general un tratament eficace în termenii răspunsurilor şi controlului glioamelor *low grade* incomplet rezecate care progresează la copii cu vârste de < 10 ani, RT fiind o metodă alternativă de tratament la copilul mai vârstnic.

Majoritatea tumorilor germinale cerebrale pot fi vindecate cu RT şi chimioterapie. La pacienţii *high risk*, chimioterapia permite administrarea unor doze mai reduse de radioterapie cerebrală şi spinală.

Ependimoamele incomplet extirpate pot răspunde la chimioterapia primară, ceea ce poate facilita o rezecţie secundară mai completă a tumorii sau poate ameliora calitatea rezultatelor radioterapiei.

Tratamentul sistemic: Chimioterapia

Citostaticele mai frecvent utilizate în tratamentul tumorilor cerebrale includ: cisplatin, carboplatin, ciclofosfamid, etoposid, derivaţi de nitrozuree (BCNU, CCNU), vincristin, procarbazină, melfalan.

La copilul de vârsta mică, noi chimioterapice sunt testate în tentativa de a amâna RT şi de a evita sechelele tardive ale acesteia. Citostatice ce penetrează bariera hemato-encefalică (ex. temozolomid) sunt în curs de evaluare în asociaţie cu RT. Noi agenţi administraţi intratecal sunt de asemenea în curs de investigaţie.

În boala recidivată după rezecţia chirurgicală pot fi utilizate strategii diferite în funcţie de tipul histologic al tumorii. Pentru tumorile cu potenţial crescut de metastazare, precum meduloblastomul, pot fi utilizate strategii de tip chimioterapie *high-dose* cu transplant de celule stem periferice.

Terapia suportivă

Copiii cu tumori cerebrale prezintă necesităţi speciale de îngrijire (*best supportive care*), ce trebuie asigurate de o echipă multidisciplinară care să antreneze şi cooperarea familiei în asigurarea necesităţilor specificve acestor pacienţi.

Terapia antiedematoasă cerebrală (dexametazonă, manitol, diuretice) este adesea necesară.

Supravieţuitorii tumorilor SNC prezintă o morbiditate importantă neurologică şi psihică, necesitând asistenţă psiho-socială pe tot parcursul vieţii.

Strategie terapeutică

Tumorile trunchiului cerebral

Tumorile trunchiului cerebral sunt de obicei diagnosticate pe baza examenului clinic şi radiologic. Confirmarea histologică nu este necesară (şi nici posibilă în cazul tumorilor difuze), cu excepţia cazurilor în care diagnosticul nu se poate stabili altfel. Biopsia (prin tehnici stereotaxice) poate fi indicată în cazul tumorilor localizate, în cazul bolii progresive sau atunci când chirurgia de reducţie tumorală este posibilă. Unele tumori sunt foarte bine localizate, la nivelul creierului mijlociu (tectum) sau al joncţiunii cervico-medulare, beneficiază de intervenţie chirurgicală şi au prognostic favorabil.

Majoritatea acestor tumori sunt *glioame fibrilare* şi *maligne*, de regulă cu o constituţie foarte heterogenă, de tip difuz. Uneori, pot apare şi *astrocitoame pilocitice* focale [14].

- Glioamele de trunchi cerebral se clasifică în funcţie de localizare, extensie şi histologie. Pot apare la nivelul punţii, creierului mijlociu, tectumului, joncţiunii cervico-medulare sau la nivelul măduvei, ca mase exofitice. Majoritatea glioamelor sunt difuze (*ex.:* tumori pontine cu extensie prin contiguitate la nivelul altor localizări ale celulelor cerebrale primitive).
- Astrocitoamele pilocitice focale reprezintă un subset cu un prognostic mai favorabil. Acestea apar la nivelul regiunii tectale a creierului mijlociu, pe suprafaţa punţii sau la nivelul joncţiunii cervicomedulare.

Nu există un sistem de stadializare al glioamelor de trunchi cerebral. De obicei, aceste tumori nu diseminează extracerebral. Extensia tumorală este de obicei prin contiguitate; interesarea spaţiului subarahnoidian a fost raportată în peste 30% din necropsii. Acest tip de diseminare apare atât anterior, cât şi simultan cu apariţia recidivei.

Tumorile intrinseci, difuze, sunt asociate cu o supravieţuire foarte scăzută pe termen lung. Tumorile creierului mijlociu, în special cele ale regiunii plate a tectului sunt în general de joasă malignitate (*low grade*) şi au o supravieţuire la 5 ani fără semne de boală de până la 80%, comparativ cu numai 20% în cazul punţii şi al bulbului. De asemenea, tumorile cervico-medulare şi cele dorsale exofitice au un prognostic mai bun decât al glioamelor pontine difuze.

Tratamentul pe termen lung al acestor pacienţi este complex şi necesită o abordare multidisciplinară.

- Principalele opţiuni terapeutice constă în intervenţie chirurgicală şi RT în centrele cu experienţă în tratamentul acestor tumori. RT este asociată cu efecte secundare importante asupra creşterii şi dezvoltării neurologice, în special la vârstele mici.

- Se fac studii intense asupra protocoalelor de CHT care ar permite amânarea şi chiar eliminarea indicaţiei de tratament radioterapic.

Tumorile cerebeloase

La ora actuală nu există un sistem de sistematizare acceptabil al astrocitoamelor cerebeloase. Mai mult de 80% sunt *astrocitoame pilocitice (Gilles tip A)*, care pot fi considerate astrocitoame de gradul I. Restul sunt în marea majoritate *astrocitoame difuze (Gilles tip B)* sau *fibrilare*, care au un prognostic mai prost; *glioamele maligne* sunt rare [11].

Astrocitoamele cerebeloase sunt cele mai frecvente glioame ale vârstelor copilăriei (36-40% din tumorile cerebrale pediatrice). Sunt tumori cu grad redus de malignitate (*low-grade)*, frecvent chistice. Astrocitoamele (glioamele) de grad I (OMS) includ:

- astrocitomul pilocitic
- astrocitomul propriu-zis
- xantoastrocitomul pleiomorfic
- astrocitomul subependimal cu celule gigantice

Sediul cel mai frecvent de origine este cerebelul: 35% sunt astrocitoame juvenile primare pilocitice care survin la acest nivel; alte sedii frecvente ale astrocitoamelor sunt: emisfere crebrale, hipotalamus, nerv/chiasmă optică, baza craniului, măduva spinală.

Posibilitatea de diseminare prin contiguitate sau metastazarea extraregională este o eventualitate rară, cu excepţia glioamelor maligne.

- Tratamentul de primă linie a astrocitoamelor cerebeloase este intervenţia chirurgicală. Rezecţia completă sau aproape completă poate fi obţinută la 90-95% din pacienţii cu tumori pilocitice juvenile. Astrocitoamele cerebeloase difuze sunt imposibil de rezecat în totalitate, fapt care se reflectă în ratele scăzute de supravieţuire. Marginile piesei de rezecţie sunt dificil de apreciat, deoarece atât pacienţii cu boală reziduală microscopică cât şi cei cu tumoră reziduală voluminoasă prezintă o supravieţuire îndelungată fără semne de progresie şi în absenţa tratamentului postoperator.
- Administrarea RT este un subiect controversat; unii specialişti susţin iradierea bolii reziduale, în timp ce alţii propun amânarea RT până la apariţia semnelor de progresie a bolii.
- Administrarea CHT poate întârzia un timp iradierea la copiii foarte mici cu astrocitoame cerebeloase nerezecabile progresive.

Boala recidivată

- Pacienţii cu astrocitoame cerebeloase (pilocitice sau difuze) recidivate după un tratament primar chirurgical vor fi supuşi unei a doua intervenţii chirurgicale; dacă aceasta nu este posibilă, se va administra RT locală.
- Dacă recidiva se produce după un tratament iniţial combinat (chirurgie şi RT), pe o localizare inaccesibilă reintervenţiei chirurgicale, se poate recurge la CHT.

Tumorile cerebrale primare

Glioamele reprezintă > 50% din tumorile SNC la copil şi majoritatea sunt de grad redus de malignitate (*low grade*): astrocitoame pilocitice şi non-pilocitice (fibrilar, protoplasmic, gemistocitic. Au un prognostic relativ favorabil, în particular dacă rezecţia completă este posibilă. Diseminarea tumorală se realizează de obicei prin contiguitate, rar la alte nivele ale SNC. Tumora poate fi însă multifocală, mai ales dacă este asociată cu neurofibromatoza.

Glioamele de grad crescut (*high grade*) reprezintă numai 10% din tumorile cerebrale tratate la pacienţii cu vârste < 21 de ani şi includ: astrocitomul anaplazic, glioblastomul multiform, gliomul mixt (cu componentă neuronală) *high grade*, oligodendrogliomul anaplazic fără alte specificaţii (*not otherwise specified*, NOS). Acestea apar în orice localizare la nivel SNC, dar cel mai frecvent supratentorial sau la baza creierului. Mai puţin de 10% din glioamele care provin din, sau afectează chiasma optică, hipotalamusul şi cerebelul sunt de grad crescut de malignitate.

Astrocitomul malign este de obicei local invaziv şi extensiv, diseminând la nivelul spaţiului subarahnoidian; metastazele în afara SNC sunt foarte rare, dar posibile. Deşi astrocitoamele maligne

prezintă în general un prognostic nefavorabil la copiii mai mici, astrocitomul anaplazic – în special în condiţiile unei rezecţii cât mai complete – are un prognostic mai bun

Nu există un sistem de stadializare universal acceptat pentru glioamele cerebrale, principalii factori decizionali terapeutici fiind mărimea tumorii (fezabilitatea intervenţiei chirurgicale radicale) şi mai ales *grading*-ul de diferenţiere [13].

Astrocitomul cerebral cu grad redus de malignitate

- Tratamentul obişnuit pentru astrocitomul supratentorial de tip *low-grade* este intervenţia chirurgicală. Au fost raportate rezultate foarte bune la pacienţii cu rezecţie totală efectuată pe baza examenului IRM. În cazul unei rezecţii complete, radioterapia (RT) nu aduce beneficii suplimentare.
- La pacienţii cu tumori incomplet rezecate, opţiunile terapeutice includ monitorizarea, reintervenţia, RT şi/sau CHT. Tratamentul este multidisciplinar şi trebuie foarte bine individualizat.
- Tumorile de tip *low grade* pot răspunde la variate regimuri de CHT bazate pe carboplatin, care pot amâna administrarea RT. Această posibilitate este studiată la copiii cu vârste mai mici de 5 ani, cu astrocitoame nou diagnosticate.
- Radioterapia (DT 54 Gy, pe câmpuri ce încadrează tumora) este de obicei păstrată în rezervă până la apariţia semnelor de progresie.
- La pacienţii care prezintă crize comiţiale se va tenta realizarea unui *mapping* electroencefalografic şi intervenţia chirurgicală de înlăturare a tumorii şi a focarelor adiacente de descărcări nervoase.

Astrocitomul cerebral cu grad înalt de malignitate

Tratamentul astrocitoamelor *high-grade*, atât la copil cât şi la adult, include intervenţia chirurgicală, RT şi CHT. Prognosticul tumorilor apărute la copil este mai favorabil decât al celor de la adult, deşi cauza nu este suficient de clară (variaţiile biologice ale caracteristicilor tumorale, terapiile utilizate, rezecabilitatea tumorală şi alţi factori mai puţin bine înţeleşi).

- Rezecţia completă a tumorii este asociată cu un prognostic mai bun.
- RT se administrează pe un câmp care circumscrie tumora, sau pe întreg craniul (*whole brain*) cu o suplimentare (*boost*) la nivel tumoral (DT ≥ 54 Gy).
- Rezultatele studiilor randomizate privind utilizarea chimioterapiei (CHT) ± RT în glioamele supratentoriale *high grade* la copil sunt dificil de interpretat datorită numărului redus de pacienţi şi discrepanţei de diagnostic între diferite sisteme de clasificări neuropatologice utilizate [14].
- Copiii cu vârste <3 ani pot beneficia în mod particular de administrarea CHT, care amână aplicarea iradierii sau chiar face inutilă această manevră terapeutică.
  - Iniţial, s-a demonstrat că protocoale precum PCV (CCNU, vincristin, procarbazină) obţin rezultate superioare RT singure în glioamele *high grade*.
  - Alte studii au evaluat rolul asocierii de etoposid cu manitol (pentru deschiderea barierei hemato-encefalice) sau a carboplatin *vs.* iproplatin, irinotecan, topotecan, cu rezultate contradictorii.
  - Utilizarea temozolomid a determinat rezultate favorabile în studiile clinice.

Urmărire

Prognosticul variază în funcţie de vârsta copilului, histologia tumorii, rezecabilitatea chirurgicală, prezenţa sau absenţa diseminării şi evidenţa invaziei bazei craniului.

Mai mult de jumătate din copiii diagnosticaţi cu tumori cerebrale vor fi în viaţă la 5 ani. Pentru anumite subgrupe de pacienţi sunt posibile rate de supravieţuire şi curabilitate mai mari [7,8].

Vindecarea tumorilor SNC, deşi posibilă, este adesea obţinută cu preţul unor grave sechele de dezvoltare neuro-motorie, psiho-intelectuală şi a sistemului neuro-endocrin.

Urmărirea copiilor cu tumori cerebrale tratate reprezintă o necesitate în condiţiile creşterii supravieţuirii la aceşti pacienţi. Numeroase consecinţe de morbiditate sunt datorate tumorii însăşi şi modalităţilor terapeutice utilizate. Vârsta copilului în timpul tratamentului este crucială.

- Anumite strategii chirurgicale, precum amputaţia în tumorile cu invazie osoasă, creează mutilări şi necesită reabilitare motorie.
- RT poate contribui la dezvoltarea de perturbări majore de creştere, incluzând scolioza şi întârzierea de creştere. De asemenea, după RT pot surveni: cataractă, xerostomie, hipotiroidie, deficienţe hormonale pituitare, malignitate secundară, infertilitate şi tulburări intelectuale (de învăţare).
- Toxicitatea pe termen lung a CHT include: tulburări de creştere somatică şi pubertară, perturbări ale auzului, boli renale tubulare, fibroză hepatică şi pulmonară, necroză avasculară, cardiopatie, infertilitate, neuropatie periferică şi dezvoltarea celei de a doua malignităţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Ater JL, Weinberg J L, Maor MH, et al. Brain tumors: diagnosis, surgery and radiotherapy, and suportive care. In: Chan WK, Rainey RB, eds. *MD Anderson cancer care series. Pediatric oncology*. New York: Springer Science 2005:30-49.
2. Albright AL, Guthkelch AN, Packer RJ, et al. Prognostic factors în pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 1986;65(6):751-755.
3. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, et al. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:786-864.
4. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon: Internaţional Agency for Research on Cancer, 2000:134-157
5. Pollack IF. Brain tumors în children. *N Engl J Med* 1994;331(22):1500-1507.
6. Cohen ME, Duffner PK. *Brain tumors în children: principles of diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994:56-78.
7. Ater LJ, Weinberg JS, Maor MH, et al. Brain tumors: chemotherapy and investigaţional therapy. In: Chan KW, Rainey RB, eds. *MD Anderson cancer care series. Pediatric oncology*. New York: Springer Science 2005:50-69.
8. Edwards MS, Wara WM, Ciricillo SF, et al. Focal brain-stem astrocytomas causing symptoms of involvement of the facial nerve nucleus: long-term survival în six pediatric cases. *J Neur* 1994;80(1):20-25.
9. Epstein F, McCleary EL. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 1986; 64(1):11-15.
10. Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA, et al. Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy în brain-stem tumors în children: a Pediatric Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(2): 97-206.
11. Halperin EC, Wehn SM, Scott JW, et al. Selection of a management strategy for pediatric brain-stem tumors. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(2):116-125.
12. Hargrave DR, Messahel B, Plowman PN. Tumours of central nervous system. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric oncology*. 3rd ed. Londra, Arnold 2004:323-339.
13. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:633-697.
14. Garcia DM, Marks JE, Latifi HR, et al. Childhood cerebellar astrocytomas: is there a role for postoperative irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(4):815-818.
15. Vandertop WP, Hoffman HJ, Drake JM, et al. Focal midbrain tumors *în* children. *Neurosurgery* 1992; 31(2):186-194.

XIII.1. SCLERODERMIA

C. IORDACHE

Sinonime : scleroza sistemica (SS)
Definiţie : boala generalizata a tesutului conjuctiv caracterizata clinic prin : ingrosarea şi fibroza pielii (SCLERODERMA: scleros = dur, derma = piele) si afectarea organelor interne : inima, plaman, rinichi, tract gastro-intestinal
Epidemiologie :

- Incidenta : 18 – 20 pacienţi /milion/an
- Varsta debutului : 30-50 ani, dar poate debuta la orice varsta
- F/B : 3-4/1

Etiologie : necunoscuta
Factorii de risc :

- Genetici :
  -risc relativ al rudelor de gradul I crescut pentru SS sau alte boli autoimune (LES,PR)
  -Asociere slaba cu genele HLA
- Factorii de mediu - Infectiosi : CMV
  - Noninfectiosi : produse petroliere (toluen, tricloretilen), clorura de polivinil , L-triptofan, silicon, medicamente (bleomicina, pentazocina, cocaina, unele anorexigene

Patogenie : trei procese patogenice esentiale:
(1) activarea şi prin inflamaţie (prezenta în fazele precoce ale bolii) şi autoimunitate
(2) vasculopatia obliterativa
(3) fibroza progresiva viscerala şi vasculara în multiple organe

Patogenie : mecanisme autoimmune:

- Susceptibilitate genetica : asocierea cu alte boli autoimune la acelaşi individ (sindrom *overlap*) sau la rudele sale
- Prezenta autoanticorpilor : anti-topoizomeraza (proteina implicata în mitoza), anti-proteine centromerice, ANA (>95%)
- Asocierea autoanticorpilor cu moleculele HLA-DQ sintetizate de gene ale raspunsului imun

Patogenie: inflamaţie şi autoimunitate:

- Afectarea /lezarea endoteliului vascular este momentul initial în patogeneza SS
- Factorii trigger posibili : factori serici citotoxici (radicalii de oxigen), enzime proteolitice, autoanticorpi anti celula endoteliala ,virusuri vasculotrope, citokinele inflamatorii, factorii de mediu

Patogenie : activarea sistemului imun

- Limfocitele T: infiltrate limfocitare perivasculare în fazele precoce ale bolii (CD4 în piele, CD8 în plaman)->Prezenta infiltratelor cu celule T cu profil secretor de tip TH2 şi acţiune profibrotica: IL4, IL5 , IL13, IL6
- Activarea monocitelo/macrofagelor cu secretia de citokine proinflamatorii (IL1,TNFalfa) şi profibrotice (IL6, TGF-beta)
- Limfocitele B :Productie de autoanticorpi, IL6

Patogenie : vasculopatia proliferativ/obliterativa

- Creşterea reactivitatii vasculare prin injuria endoteliului vascular cu dereglarea productiei de substante vasodilatatoare (prostaciclina, oxidul nitric) şi vasoconstrictoare *(endotelina-1)*

■ Agregare plachetara : tromboze intravasculare , eliberare de substante vasoconstrictoare *(tromboxan)*

■ Remodelare vasculara: proliferarea intimei şi a mediei, fibroza adventicei

Patogenie : vasculopatia:

■ Ingustarea lumenului vascular :

-Vasoconstrictie, ischemie de reperfuzie

-Remodelare vasculara : proliferarea intimei, fibroza adventicei

-Tromboze intravasculare

■ Obliterare vasculara şi hipoxie tisulara

Endotelina -1 eliberata de celulele endoteliale activate :

■ cel mai puternic vasoconstrictor

■ promoveaza adeziunea leucocitelor şi proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare

■ activarea fibroblastilor

Patogenie :Fibroza : rezultatul final al inflamaţiei cronice, autoimunităţii, afectarii vasculare şi a hipoxiei. Este caracterizata prin :

■ Inlocuirea tesutului normal cu tesut conjuctiv dens

■ Activarea şi proliferarea unui fenotip anormal de fibroblasti ("fenotip sclerodermic"), caracterizat prin creşterea persistenta a sintezei de colagen şi a matricei extracelulare, secretia de citokine profibrotice şi rezistenta la semnale inhibitorii (ex. ITF gama)

Morfopatologie : -leziunile morfopatologice sunt prezente in:

■ Piele

■ Tractul GI : gura, esofag, stomac, intestin

■ Plaman

■ Rinichi

■ Inima

■ Alte organe :sinoviala, tecile tendoanelor, muşchi, glanda tiroida, glandele salivare

Leziunile morfopatologice caracteristice sunt :

■ Vasculopatie obliterativa a arterelor mici şi a arteriolelor caracterizata prin proliferarea intimei şi ingustarea lumenului: inima, plamanul, rinichii, tractul intestinal

■ Fibroza interstitiala a organelor tinta : piele, plaman, tract gastrointestinal, inima, teaca tendoanelor, tesutul perifascicular al muşchilor scheletici, unele organe endocrine (tiroida) care are drept consecinta ->Inlocuirea parenchimului cu un tesut conjuctiv omogen, distrugerea arhitecturii, disfunctiionalitate, insuficienta de organ

Clasificare :

1.Sclerodermia localizata

■ Morpheea

■ Lineara

■ In "lovitura de sabie"

2.Scleroza sistemica

■ Localizata : boala cutanata limitata (distal de coate şi /sau genunchi)

■ Difuza : boala cutanata difuza

Manifestari clinice la debut :

■ Sindromul Raynaud (mai ales în formele cutanate limitate)

■ Tumefierea difuza a mainilor, ingrosarea tegumentelor sau artrita în formele de boala cu afectare difuza

■ Ocazional , afectarea viscerala : simptome esofagiene (disfagie, pirozis) sau pulmonare (dispnee)

■ Sindromul Raynaud secundar SS :

- Vasculopatie obliterativa a vaselor mici ale membrelor + vasospasm indus de frig

- Principala forma de debut în SS localizata (poate precede celelalte simptome/semne cu luni sau ani)

- Evoluție fazica : paloare (vasospasm), cianoza (staza venoasă), roseata (hiperemia şi revenirea fluxului sanguin)

- Leziuni ireversibile : ulcere digitale, suprafetele de extensie a IPP, MCP, stiloida ulnara, cot (ischemie + microtrumatism), gangrena (nu sunt prezente în sindromul Raynaud primar)

- Poate precede alte manifestari clinice cu luni sau ani

■ Modificari ale pielii (ingrosarea tegumentelor)

- edeme cu sau fara godeu ale degetelor, mainilor, antebratelor, fetei, gambe, picioare (faza edematoasa)

- piele ingrosata şi dura la degete, maini, fata +/- antebrate, brate, piept, membre inferioare, abdomen (faza indurativa)

- telangiectazii (dilatatia vaselor din derm)

- calcinoza (calcificari cutanate sau subcutanate din hidroxiapatita)

- cicatrici ale pulpei degetelor, ulceratii, gangrene, mumificare, amputare

■ Tractul gastrointestinal (prin dismotilitate determinata de atrofia şi fibroza musculaturii netede sau vasculopatie/GAVE : gastric antral vascular ectasia)

- Gura : ingrosarea tegumentului perioral, reducerea aperturii orale, carii dentare xerostomia

- Esofag : reflux, stricturi, metaplazia Barrett

- Stomac : gastropareza (satietate precoce), gastrita, ectazii vasculare antrale

- Intestinul subtire : hipomotilitate (borborigme, flatulenta), staza, suprapopulare bacteriana (diaree, malabsorbtie), pseudo-obstructie, pneumomatoza

- Colonul : hipomotilitate, pseudo-obstructie, pseudo-diverticuli

- Anus şi rect : incompetenta sfincteriana

- Ficat : ciroza biliara primitiva

■ Manifestari clinice pulmonare :

- Fibroza pulmonară : dispnee, tuse seaca, modificari Rx, disfuncţie ventilatorie restrictiva, HRCT(85% din pacienţii cu SS), DLCO, lavajul bronhoalveolar

- Hipertensiunea pulmonară:DLCO (scădere izolata), ECO, cateterismul cordului drept prin afectare:

> pulmonară : fibroza, vasculopatie sclerodermica

> cardiaca : disfuncţie diastolică, boala valvulara, ICC

Alte manifestări clinice:

- artralgii (regulă) +/- artropatii

- cavitate bucală: mucoasa mai palidă (vasoconstricţie), atrofie gingivală-> edentaţie precoce

- corion esofagian: pierderea peristaltismului esofagian=> disfagie, arsuri retrosternale; la bariu pasaj în poziţie Trendelenburg=> esofag „în tub de sticlă"

- fibroză pulmonară difuză la nivelul interstiţiului alveolar-> scade capacitatea vitală, sdr de IR de tip restrictiv, dispnee progresivă de efort

- pericardită constrictivă-> IC (rar)

- coafectări renale (rar), glomeruloscleroză focală=> HTA renală

Diagnostic de laborator:

Modificări hematologice, biochimice şi imunologice.

- anemie (în formele cu atingeri gastrointestinale majore);
- VSH crescut;
- γ globulinele serice crescute;

- creştere ale CIC;
- prezenţa de anticorpi antinucleari cu fluorescentă omogenă sau pătată;
- ac-antiribonucleoproteine;
- ac Scl-70 antitopoizomerazăl - prezenţi în sclerodermia sistemică cu atingere pulmonară;
- ac-antecentromer (caracteristici sindromului Crest);
- ac-anticolagen;
- ac antiendoteliu vascular;
- ac antihistonă (prezenţi în sclerodermia cu leziuni cardiovasculare);

Diagnostic histopatologic

Biopsia cutanată arată aspecte variabile în funcţie de stadiul leziunilor.

In fazele iniţiale, leziunile sunt de tip:

- edem şi infiltrate perivasculare dermice şi hipodermice;
- proliferare de colagen moderată.

În leziunile vechi aspectul este de:

- aglomerări de blocuri de colagen cu fascicole groase orientate în direcţii diferite;
- reducerea considerabilă a vascularizării pielii dermice;
- dispariţia foliculilor piloşi, a glandelor sebacee şi sudoripare;
- atrofie epidermică.

Diagnosticul diferenţial*:* se face cu alte colagenoze sau stări scleroderma-like.

Dintre acestea menţionăm:

- morfeea;
- dermatomiozita;
- scleromixedemul.

Tratament

- sistemic constă în administrarea de:
  - corticosteroizi (prednison 10-40mg/zi)
  - citostatice (azatioprină, ciclofosfamidă) pentru formele acute;
  - antifibrozante (D-penicilinamina, cochicina,piascledin, vitamina E), progesteron;
  - vasodilatatoare periferice (nifedipin, xantinol nicotinat)
  - antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie);
  - antibioterapie.
- *Tratamentul local* poate fi medicamentos şi poate cuprinde:
  - vasodilatatoare,
  - antiinflamatoare,
  - dermatocorticoizi (aplicaţii locale sau în injecţii intralezionale),
  - proceduri fizioterapeutice (ultrasonoterapia, ionizări cu hialuronidază).

Sclerodermia localizată

-după aria de tegument afectată avem:

a) **sclerodermia în plăci:**

=placă unică pe o arie mare din tegument ce devine scleroasă, dură, neplicaturabilă, mai palidă, la periferie halou de culoare violacee „inelul de liliac” (patognomonic)

-localizare pe trunchi

b**) sclerodermia în picături**

-arii de scleroză reduse, mai numeroase pe trunchi (10-15) sau rădăcina membrelor

a), b) apar mai ales la adult

c) **sclerodermia în bandă**

- mai caracteristică copilului

- aspect în bandă cu afectare de regulă a unui membru
- localizarea tipică copilului-> pe frunte cu afectarea scalpului (sclerodermie „în lovitură de sabie”)
- diagnostic diferenţial-> stări sclerodermiforme:
- insuficienţă venoasă cronică a membrelor inferioare= dermatoscleroză
- porfiria cutanată tardivă (pe dosul mâinilor, faţă, gât)<-după erupţiile buloase recidivante
- tratament:

- *general* constă în administrarea de
  - vasodilatatoare,
  - antifibrizante şi
  - corticoterapie
- *local* se recomandă:
  - masaje locale vasoactive;
  - fizioterapie (ionizări, ultrasunete);
  - infiltraţii cu preparate cortizonice.

BIBLIOGRAFIE

C. Laura Gheuca-Solovastru. Colagenoze majore. www.scribd.com
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T (May 2009). "Scleroderma". *N. Engl. J. Med.* **360** (19): 1989–2003. doi:10.1056/NEJMra0806188. PMID 19420368.
3. Klippel, John H.. *Primer On the Rheumatic Diseases 11ED*. Atlanta, GA: Arthritis Foundation. ISBN 1-912423-16-2.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., Ch. 303, Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders, Bruce C. Gilliand
5. James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk (2005). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. (10th ed.). Saunders. Page 169-172. ISBN 0721629210.
6. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (May 1980). "Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)". *Arthritis Rheum.* **23** (5): 581–90. doi:10.1002/art.1780230510. PMID 7378088.
7. Barnett AJ, Miller M, Littlejohn GO (February 1988). "The diagnosis and classification of scleroderma (systemic sclerosis)". *Postgrad Med J* **64** (748): 121–5. doi:10.1136/pgmj.64.748.121. PMC 2428791. PMID 3050937.
8. Sapadin AN, Fleischmajer R (January 2002). "Treatment of scleroderma". *Arch Dermatol* **138** (1): 99–105. doi:10.1001/archderm.138.1.99. PMID 11790173.
9. Leighton C (2001). "Drug treatment of scleroderma". *Drugs* **61** (3): 419–27. doi:10.2165/00003495-200161030-00008. PMID 11293650.
10. Prof.Dr. Enqin Zhang. *A Practical English-Chinese Library of Traditional Chinese Medicine*.
11. Subhuti Dharmananda, Ph.D.. "Treating Scleroderma with Chinese Herbs". *ITM Online*.
12. The Scleroderma Foundation | Daniel Furst, M.D. (originally published în "Scleroderma Voice," 2002 #4)
13. A Brief History of Scleroderma, http://www.scleroderma.org/medical/other_articles/Coyle_2001_4.shtm

XIII.2. DERMATOMIOZITA

C. Iordache

Definiţie: colagenoză majoră caracterizată prin leziuni musculare de tip miozită, asociate cu leziuni cutanate şi viscerale.

Afecţiunea este rară, interesează copiii şi adulţii şi este asociată cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B8.

Etiopatogeneza

Etiologia acestei afecţiuni rămâne încă neelucidată.

Patogeneza dermatomiozitei este de tip autoimun demonstrată prin evidenţierea de anticorpi specifici antimiozină, antimioglobină sau anticorpi antinucleari (Ac-antiPM-1; Ac-antiPA-1), care se corelează cu polimiozită şi sclerodermie.

Implicarea imunităţii mediate celular este demonstrată prin prezenţa infiltratului limfocitar cu limfocite T la nivelul fibrelor musculare. Procesul autoimun interesează vasele sanguine, fibrele musculare, cu producerea de edem, distrofie şi degenerescenta fibrelor musculare;

Alţi factori implicaţi în declanşarea bolii sunt: infecţiile, medicamentele (penicilină, tamoxifen), expunerea la soare.

Clasificare

Sunt descrise două forme clinice principale: dermatomiozita acută Wagner-Unvericht, dermatomiozita cronică Petges- Clejat

Dermatomiozita acuta

Manifestări clinice: debutul este acut cu febră, frisoane, astenie musculară, scădere în greutate, dureri articulare. Perioada de stare este dominată de două manifestări majore: sindromul muscular şi sindromul cutanat

→ Sindromul muscular se manifesta prin:

- mialgii: sunt interesaţi muşchii centurii scapulare, pelvine, gambe;
- scăderea forţei musculare - fatigabilitate marcată;
- atrofia musculară - apare în fazele tardive ale bolii, în formele cronice, şi se manifestă prin miofibroză şi retracţii tendinoase.

Alte grupe musculare interesate sunt: muşchii faringelui, diafragmului, flexori ai cefei şi ai şanţurilor vertebrale (atingerea lor constituie un factor de pronostic defavorabil)

→ Sindromul cutanat poate constitui prima manifestare a bolii în 25% din cazuri;

Leziunile cutanate caracteristice sunt: eritem şi edem heliotrop dispus periorbitar „în ochelari", cu accentuarea edemului la nivelul pleoapei inferioare aspect numit „cuib de rândunică"; eritem maculo-papulo-scuamos, violaceu, dispus în benzi la nivelul membrelor (coate, genunchi şi faţa dorsală a mâinilor) - semnul Gottron; eritem şi telangiectazii la nivelul repliului unghial proximal; dermatită exfoliativă pe palme şi degete; aspect poikilodermic (eritem, hiper- şi hipopigmentări, atrofie) la nivelul abdomenului şi pe torace. Alte leziuni cutanate sunt: livedo reticularis, bule, noduli, ulceraţii, calcinoză cutanată. Mucoasele sunt afectate în 20% din cazuri, iar aspectele clinice sunt de tip eritem, telangiectazii, erupţii aftoide, leucoplazie.

Manifestari sistemice:

1. leziuni cardiovasculare - de tipul miocarditei acute, tulburări de ritm sau insuficienţă cardiacă;

2. leziuni pulmonare - manifestate prin pneumonii de aspiraţie, disfuncţii ventilatorii şi/sau insuficienţă respiratorie;

3. leziuni digestive - produse prin afectarea musculaturii tractului digestiv în principal musculatura esofagului, manifestată prin disfagie şi reflux gastro-esofagian.

Dermatomiozita cronica

<u>*Manifestări clinice:*</u> în această formă predomină manifestările caracteristice *sindromului cutanat*; leziunile sunt polimorfe: eritem, telangiectazii, hipo-/hiperpigmentare, atrofii, calcinoză cutanată (plăci indurate, profunde, situate subcutanat sau intramuscular, cu evoluţie inconstantă spre ulceraţie);

Sindromul muscular este discret, dar după mulţi ani de evoluţie apar atrofie şi retracţii musculare importante.



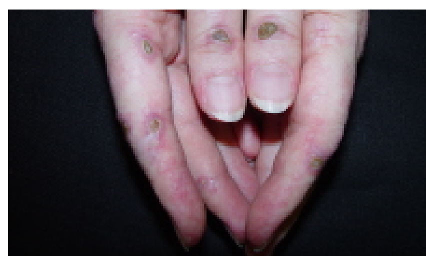
Rash heliotrop



Papule Gottron



Poikilodermie



Ulceratii cutanate

Forme clinice particulare:

- Dermatomiozita idiopatică primară;
- Dermatomiozita sau polimiozita paraneoplazică;
- Dermatomiozita pseudoreumatismală;
- Polimiozita idiopatică primară;
- Dermatomiozita copilului (juvenilă);
- Dermatomiozita indusă medicamentos.

Diagnostic de laborator:

Dintre investigaţiile de laborator care explorează dermatomiozita, trei elemente sunt esenţiale pentru diagnostic: dozarea enzimelor musculare; electromiografia; examenul histopatologic al muşchilor afectaţi.

Dozarea enzimelor musculare arată un sindrom de citoliză musculară, manifestat prin: creşterea enzimelor serice CPK, LDH; creşterea aldolazelor şi a TGO, TGP; creatinurie peste lg/zi; mioglobinurie.

Electromiograma arată o miopatie inflamatorie prin scăderea amplitudinii undelor, diminuarea duratei potenţialului unităţii motorii şi fibrilaţii spontane.

Examen histopatologic

Biopsia cutanată arată următoarele modificări:

a) în faza acută: epiderm atrofic; degenerescentă hidropică bazală focală;edem şi infiltrat inflamator în dermul superficial.

b) în faza tardivă: fibroză, scleroză şi depuneri de calciu în ţesutul celular subcutanat; leziuni de tip degenerativ cu dispariţia striaţiilor transversale la nivelul fibrelor musculare; hialinizarea sarcoplasmei; infiltrat limfohistiocitar pericelular.

Alte examene de laborator utile: identificarea anticorpilor anti-nucleari, anti-citoplasmatici, anti-JO1, anti-M, anti-K'v, anti-Sm, anti-muşchi, anti-miozină; creşterea imunoglobulinelor IgG,M,A; creşterea mioglobinei serice; VSH crescut; leucocitoză.

Diagnostic pozitiv

Criterii de diagnostic:

1. astenie musculară progresivă simetrică de tip proximal;
2. creşterea enzimelor musculare (CPK, LDH);
3. modificări ale EMG;
4. modificări histopatologice ale fibrei musculare;
5. leziuni cutanate caracteristice.

Diagnostic diferential

- alte colagenoze (lupus eritematos, sclerodermie, periarterită nodoasă);
- miopatii endocrine (hipotiroidism, sindrom Cushing, Boala Addison);
- afecţiuni neuromusculare;
- miopatii infecţioase
- sindromul CREST
- boala grefa-contra-gazda
- lichenul plan
- reticulohistiocitoza multicentrica
- sarcoidoza
- tinea corporis
- urticaria cronica

Evoluție, prognostic:

Prognosticul în dermatomiozită este în general rezervat. Afecţiunea poate evolua fulminant, ducând la exitus sau poate evolua cronic cu perioade variabile de acalmie. Atingerile sistemice reprezintă un factor de gravitate.

Tratament:

Tratamentul igieno-dietetic presupune repaus fizic isi regim alimentar bogat în proteine.

Tratament sistemic: pacienţii beneficiaza de pe urma administrarii corticoterapiei sistemice (prednison l-2mg/kg/zi), imunosupresivelor (methotrexat şi azatioprină), imunoglobulinelor i.v., antipaludicelor de sinteză (Hidroxiclorochin), acizilor graşi nesaturaţi (Piascledin) şi anabolizantelor.

Tratament local: dermatocorticoizi cu potentă mică, fotoprotectoare UVA şi UVB, fizioterapie, balneoterapie, gimnastică medicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Laura Gheuca Solovastru. Colagenoze majore. www.scribd.com
2. Jeffrey P. Callen. Dermatologic manifestations of dermatomiositis. www.emedicine.medscape.com
3. Benveniste, O; Squier W, Boyer O et al. (November 2004). "Pathogenesis of primary inflammatory myopathies". *Presse Médicale* **33** (20): 1444–1450. doi:10.1016/S0755-4982(04)98952-X. PMID 15611679.
4. Nirmalananthan, N; Holton JL, Hanna MG (November 2004). "Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis". *Current Opinion în Rheumatology* **16** (6): 684–691. doi:10.1097/01.bor.0000143441.27065.bc. PMID 15577605.

XIII.3. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

C. IORDACHE

Definiţie

Lupusul eritematos sistemic este o boală de cauză necunoscută în care ţesuturile şi celulele sunt distruse de autoanticorpii patogeni şi complexele imune.

Etiologie, patogenie

LES rezultă din distrugerea tisulară determinată de subseturi patogenice de autoanticorpi şi complexe imune. Răspunsul imun anormal include:

1) hiperactivitate policlonală şi antigen-specifică a limfocitelor T şi B şi

2) reglare inadecvată a acestei hiperactivităţi.

Aceste răspunsuri imune anormale rezultă probabil din interacţiunea dintre gene susceptibile şi mediu. Anumite haplotipuri, cum ar fi B8, DR3, DQw2, C4AQO, predispun la LES în unele populaţii. Asocieri ale unei singure gene apar între HLA clasa a IIa (în special DQ beta) şi autoanticorpii care definesc subseturi clinice de lupus. De exemplu, titruri înalte de IgG anti-ADN sunt asociate cu nefrita lupică şi cu DQB1* 0201, *0602 şi *0302 moştenite fie cu DR2 sau DR3.

Anticorpii anti Ro/La (SS-A/SS-B) sunt asociaţi cu dermatita din lupusul subacut cutanat şi cu anumite gene DQA şi DQB moştenite cu DR3 (ocazional DR2). Anticoagulantul lupic, corelat clinic cu tromboza, se asociază cu DQB*0301, *0302,*0303 şi *0602 moştenite cu DR4 sau DR7.

Factorii de mediu care determină LES sunt în general necunoscuţi, cu excepţia ultravioletelor (UV)-B (şi uneori UV-A). Deşi unele medicamente pot induce o boală asemănătoare lupusului sunt diferenţe notabile, clinice şi de autoanticorpi, între lupusul indus medicamentos şi lupusul spontan. Sexul feminin reprezintă sigur un factor de susceptibilitate întrucât prevalenţa bolii la femei la vârsta procreaţiei este de şapte până la nouă ori mai mare decât la bărbaţi. Metabolismul hormonilor estrogeni şi androgeni poate fi anormal la pacienţii cu lupus. Hormonii sexuali pot de asemenea influenţa toleranţa imună.

Manifestari clinice

La debut, LES poate interesa numai un organ (alte manifestări apar mai târziu) sau poate fi multisistemic.

1. *Manifestări musculoscheletale*

Aproape toţi pacienţii prezintă artralgii şi mialgii; cei mai mulţi dezvoltă artrite intermitente. Durerea este adesea disproporţionată faţă de semnele fizice reprezentate de tumefacţii simetrice fuziforme ale articulaţiilor [cel mai frecvent articulaţiile interfalangiene proximale (IFP) şi metacarpofalangiene (MCF) ale mâinii, pumnii şi genunchii], edemaţierea difuză a mâiniilor şi picioarelor şi tenosinovite. Deformările articulare sunt neobişnuite, 10% din pacienţi dezvoltând deformări în gât de lebădă a degetelor şi a extremităţii ulnare a articulaţiilor MCF. Eroziunile sunt rare; apar noduli subcutanaţi. Miopatia poate fi inflamatorie (în timpul perioadelor de activitate ale bolii) sau secundară tratamentului (hipopotasemia, miopatia glucocorticoidă, miopatia hidroxiclorochinică). Necroza ischemică a osului este o cauză frecventă a durerii de şold, genunchi sau umăr, la pacienţii trataţi cu glucocorticoizi.

2. *Manifestări cutanate*

Rash-ul malar („în fluture“) este o erupţie eritematoasă fixă, plată sau în relief pe obraji şi piramida nazală, adesea interesând bărbia şi urechile. Este fotosensibil. Cicatricile sunt absente, pot apare telangiectazii. O erupţie eritematoasă maculopapulară mai difuză, predominant pe zonele expuse la soare, este de asemenea întâlnită şi indică boala activă. Alopecia este de obicei limitată dar poate fi şi extinsă; părul se regenerează în leziunile din LES dar nu şi în leziunile lupusului eritematos discoid

(LED). LED se întâlneşte la aproximativ 20% din pacienţii cu LES şi poate fi desfigurant, întrucât leziunile prezintă atrofie centrală şi cicatrice cu pierderea definitivă a apendicilor. Leziunile din LED sunt circulare şi caracterizate printr-o margine în relief eritematoasă, cicatrici, obstrucţii foliculare şi telangiectazii. Se întâlnesc la nivelul scalpului, urechilor, feţei şi a ariilor expuse la soare de pe braţe, spate şi torace. Numai 5% din pacienţii cu LED dezvoltă ulterior LES. Mai puţin frecvent, leziunile tegumentare includ urticarie, bule, eritem multiform, leziuni asemănătoare cu cele din lichenul plan şi paniculite („lupus profundus").

Pacienţii cu lupus eritematos cutanat subacut (LECS) reprezintă o categorie distinctă cu dermatite extensive recurente. Artritele şi oboseala sunt frecvente; nu se întâlneşte afectarea sistemului nervos central şi cea renală. Unii pacienţi nu prezintă anticorpi antinucleari (AAN). Cei mai mulţi au anticorpi anti-Ro(SS-A) sau anti-ADN monocatenar (mc) şi sunt HLA DR3, -DQw1, sau –DQw2. Leziunile tegumentare sunt fotosensibile şi pot fi inelare sau leziuni papuloscuamoase psoriaziforme pe braţe, trunchi şi faţă; ele devin hipopigmentate dar nu lasă cicatrici. Pacienţii cu LES, LED sau LECS pot prezenta leziuni tegumentare vasculitice. Acestea includ purpură, noduli subcutanaţi, infarcte la nivelul patului unghial, ulcere, vasculită urticariană, paniculită şi gangrenă la nivelul degetelor. Sunt frecvente la pacienţii cu LES ulceraţii superficiale, puţin dureroase, la nivelul gurii şi nasului.

3. *Manifestări renale*

Cei mai mulţi pacienţi cu LES prezintă depozite de imunoglobuline în glomeruli, dar numai jumătate au nefrită manifestă clinic, definită prin proteinurie. În stadiile incipiente ale bolii cei mai mulţi pacienţi sunt asimptomatici, deşi unii pot dezvolta edeme şi sindrom nefrotic. Examenul de urină arată hematurie, cilindrurie şi proteinurie. Cei mai mulţi pacienţi cu nefrită mezangială sau proliferativă focală uşoară menţin o funcţie renală bună. Pacienţii cu nefrită difuză proliferativă fac insuficienţă renală în absenţa tratamentului. Deoarece nefritele severe necesită tratament imunosupresor agresiv cu doze mari de glucocorticoizi şi agenţi citotoxici în timp ce formele uşoare nu necesită acest tratament, biopsia renală ar putea furniza informaţii care determină tactica terapeutică. Pacienţii a căror funcţie renală se deteriorează rapid şi au sediment urinar activ, necesită tratament prompt, agresiv; biopsia nu este necesară decât dacă nu răspund la tratament. Totuşi pacienţii cu o creştere lentă a creatininei serice >265µmol/l (>3mg/dl) pot prezenta la biopsie un procent ridicat de glomeruli sclerotici; este puţin probabil ca aceştia să răspundă la terapia imunosupresoare şi sunt candidaţi pentru dializă şi transplant.

Pacienţii cu anomalii urinare persistente, titru crescut de anti ADN-ds şi/sau hipocomplementemie au riscul de a dezvolta nefrite severe; biopsia renală poate orienta tratamentul.

4. *Sistemul nervos*

În LES poate fi interesată orice regiune a creierului, meningele, măduva spinării, nervii cranieni şi periferici. Interesarea sistemului nervos central (SNC) poate fi unică sau multiplă şi adesea apare când sunt semne de activitate ale LES şi la nivelul altor organe. Cea mai frecventă manifestare este disfuncţia cognitivă uşoară. Cefaleea este frecventă şi poate fi de tip migrenă sau nespecifică. Pot apare convulsii de orice tip. Manifestări mai puţin frecvente includ psihoza, sindroame organice cerebrale, infarcte focale, tulburări extrapiramidale, disfuncţie cerebeloasă, disfuncţie hipotalamică cu secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (ADH), pseudotumori cerebrale, hemoragie subarahnoidiană, meningită aseptică, mielită transversă, nevrită optică, paralizie de nervi cranieni şi neuropatie periferică senzitivo-motorie. Se întâlneşte frecvent depresia şi anxietatea, raportate de obicei ca fiind în cadrul bolii cronice şi nu a LES activ.

Diagnosticul de laborator al lupusului cu localizare la nivelul SNC poate fi dificil. Electroencefalograma este anormală la aproximativ 70% din pacienţi şi de obicei evidenţiază anomalii focale şi difuze. În lichidul cefalorahidian (LCR) se înregistrează creşterea nivelului proteinelor la 50% din pacienţi, iar celulele mononucleare sunt crescute la 30% dintre pacienţi; benzi oligoclonale, creşterea sintezei de Ig şi anticorpi antineuronali pot fi de asemenea întâlnite. Puncţia lombară trebuie efectuată ori de câte ori simptomele SNC ar putea fi rezultatul unei infecţii, în special la pacienţii imunodeprimaţi. Tehnicile de tomografie computerizată (TC) şi angiogramele sunt foarte probabil

pozitive când sunt prezente deficite focale neurologice, fiind mai puţin utile în cazul manifestărilor difuze. Rezonanţa magnetică este cea mai sensibilă tehnică radiografică de detectare a modificărilor din LES; modificările sunt adesea nespecifice.

Măsurătorile de laborator ale activităţii bolii adesea nu se corelează cu manifestările neurologice. Problemele neurologice (cu excepţia deficitelor ca urmare a unor infarcte mari) de obicei se ameliorează cu terapie imunosupresoare şi /sau cu timpul; recurenţele sunt observate la aproximativ o treime din pacienţi.

5. *Sistemul vascular*

Tromboza vaselor de orice mărime poate constitui o problemă majoră. Deşi vasculita poate produce tromboză, există tot mai multe date că anticorpii antifosfolipide (anticoagulantul lupic, anticardiolipină) sunt asociaţi cu producerea de trombi fără inflamaţie. În plus, modificările vasculare degenerative după ani de expunere a vaselor sanguine la complexe imune circulante şi hiperlipidemia ca urmare a terapiei cu glucocorticoizi predispun pacienţii cu lupus la boală coronariană degenerativă. Astfel la unii pacienţi tratamentul anticoagulant este mai indicat decât cel imunosupresor.

2. *Manifestări hematologice*

Anemia bolii cronice se întâlneşte la cei mai mulţi pacienţi cu lupus activ. Hemoliza apare într-o proporţie mică la acei pacienţi cu test Coombs pozitiv; răspunde de obicei la doze mari de glucocorticoizi; cazurile rezistente pot beneficia de splenectomie. Leucopenia (de obicei limfopenia) este frecventă dar se asociază rar cu infecţii recurente şi nu necesită tratament. Trombocitopenia uşoară este frecventă; trombocitopenia severă cu sângerare şi purpură apare la 5% dintre pacienţi şi poate fi tratată cu doze mari de glucocorticoizi.

3. *Sistem cardiopulmonar*

Pericardita este cea mai frecventă manifestare a lupusului cardiac; revărsatele lichidiene pot apare şi duc rareori la tamponadă; pericardita constrictivă este rară. Miocardita poate induce aritmii, moarte subită şi sau insuficienţă cardiacă. Insuficienţa valvulară (deobicei aortică sau mitrală) este o sechelă neobişnuită a endocarditei Libman Sachs şi poate fi o sursă de emboli cerebrali; acest sindrom se asociază probabil cu anticorpii antifosfolipide. Infarctele de miocard sunt de obicei urmarea bolii degenerative, deşi pot fi şi reuzultatul vasculitei. Pleurezia şi revărsatele pleurale sunt manifestări obişnuite ale LES. Pneumonia lupică determină febră, dispnee, şi tuse.

Examenul radiologic arată infiltrate fugace şi/ sau arii de atelectazie; acest sindrom răspunde la glucocorticoizi. *Totuşi cea mai frecventă cauză de infiltrate pulmonare la pacienţii cu LES este infecţia.* Pneumonia interstiţială ducând la fibroză apare ocazional; faza inflamatorie răspunde la tratament, dar nu şi fibroza. Hipertensiunea pulmonară este o manifestare gravă şi neobişnuită. Manifestările pulmonare rare cu mortalitate crescută includ sindromul de detresă respiratorie şi hemoragia masivă intraalveolară.

4. *Sistem gastrointestinal*

Simptomele gastrointestinale (GI) frecvente includ greaţă, diaree şi discomfort abdominal. Simptomele pot fi urmarea unei peritonite lupice şi pot vesti un episod acut. Vasculita intestinului este cea mai periculoasă manifestare exprimată prin durere acută abdominală cu caracter de crampă, vărsături şi diaree. Poate apare perforaţia intestinului şi de regulă necesită intervenţie chirurgicală imediată. Pacienţii cu pseudoobstrucţii au dureri abdominale; examenul radiologic arată anse dilatate ale intestinului subţire care poate fi edematos; intervenţia chirurgicală trebuie evitată dacă nu este prezentă o obstrucţie francă. Terapia glucocorticoidă este utilă pentru toate aceste sindroame GI. Unii pacienţi au tulburări de motilitate similare celor din sclerodermie; ei nu beneficiază de steroizi.

Pancreatita acută poate apare şi poate fi severă, fiind rezultatul LES activ sau al terapiei cu glucocorticoizi sau azatioprină. Nivelurile crescute ale amilazei reflectă pancreatita, inflamaţia glandelor salivare sau macroamilazemia. Valorile crescute ale transaminazelor serice sunt obişnuite la pacienţii cu LES activ, dar nu se asociază cu leziuni hepatice semnificative; se normalizează pe măsură ce boala este tratată.

5. *Manifestări oculare*

Vasculita retiniană este o manifestare grava; orbirea poate apare în câteva zile şi trebuie instituită o imunosupresie agresivă. Examinarea arată îngustarea arteriolelor retiniene şi prezenţa corpiilor citoizi (exudate albe) adiacenţi vaselor. Alte manifestări includ conjunctivita, episclerita, nevrita optică şi sindromul sicca.

Date de laborator

Diagnosticul de LES este confirmat de prezenţa anticorpilor antinucleari. Anticorpii antinucleari (AAN) reprezintă cel mai bun test screening. Un test AAN pozitiv nu este specific pentru LES; AAN apar şi la unii indivizi normali (de obicei în titru scăzut); Alte boli autoimune, infecţii virale, procese inflamatorii cronice şi anumite medicamente induc AAN. Astfel, un test pozitiv susţine diagnosticul de LES, dar este nespecific; un test negativ face diagnosticul puţin probabil, dar nu imposibil. Anticorpii anti-ADN dublu catenar (ADNds) şi anti-Sm sunt relativ specifici pentru LES. Totuşi determinarea profilului complet al autoanticorpilor pentru fiecare pacient ajută la stabilirea subsetului clinic de boală. Titruri serice crescute de AAN şi anti-ADNds şi niveluri scăzute ale complementului de obicei reflectă activitatea bolii, în special la pacienţii cu nefrită. Titrul complementul hemolitic funcţional total (CH50) reprezintă cea mai sensibilă apreciere a activităţii complementului deşi, în aceeaşi măsură, dă cele mai multe erori. Nivelurile cantitative de C3 şi C4 sunt utilizate pe scară largă. Valori foarte scăzute ale CH50 cu valori normale ale C3 sugerează o deficienţă moştenită a componentelor complementului, care se asociază frecvent cu LES şi negativitate pentru AAN.

Anomaliile hematologice includ anemia (de obicei normocromă, normocitară şi ocazional hemolitică), leucopenia, limfopenia şi trombocitopenia. Viteza de sedimentare a eritrocitelor se corelează cu activitatea bolii la unii pacienţi.

Sumarul de urină şi creatinina serică trebuie efectuat periodic la pacienţii cu LES. În nefrita activă examenul de urină evidenţiază de obicei proteinurie, hematurie şi cilindrii granulari sau celulari. Proteinuria măsurată pe 24 ore creşte în timpul perioadelor de activitate.

Tratament

Nu există tratament curativ în LES. Remisiunile complete sunt rare. Astfel, pacientul şi medicul trebuie să adopte o strategie terapeutică care să controleze puseele acute severe de boală şi să stabilească strategii de întreţinere, în care simptomele să fie suprimate la un nivel acceptabil, de obicei cu preţul unor efecte adverse medicamentoase.

Aproximativ 25% dintre pacienţii cu LES prezintă forme uşoare de boală, fără manifestări care să pună viaţa în pericol, deşi durerea şi oboseala pot fi invalidante. Aceşti pacienţi trebuie trataţi fără glucocorticoizi. Artralgiile, artritele, mialgiile, febra şi serozitele uşoare se pot ameliora cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) incluzând salicilaţii.

Dermatitele din LES, astenia, artritele pot răspunde la antimalarice. Hidroxiclorochina poate ameliora leziunile tegumentare în câteva săptămâni. Efectele adverse sunt rare şi includ toxicitate retiniană, rash, miopatie şi neuropatie.

Examinări oftalmologice regulate trebuie efectuate cel puţin anual, deoarece toxicitatea retiniană apare prin cumularea dozelor. Alte terapii pentru eritemul facial includ creme protectoare pentru soare (este recomandat FP>15), glucocorticoizi topici sau administraţi intralezional, chinacrină, retinoizi şi dapsonă. Studii recente arată că doze orale zilnice de dihidroepiandrosteron (DHEA) pot scădea activitatea bolii la pacienţii cu forme uşoare de LES. Glucocorticoizii sistemici trebuie rezervaţi pentru pacienţii cu boală invalidantă care nu au răspuns la tratamentele menţionate.

Manifestările severe cu potenţial letal ale LES şi care răspund la imunosupresoare trebuie tratate cu doze mari de *glucocorticoizi* (1 până la 2 mg/Kg pe zi). Când boala este activă, glucocorticoizii trebuie administraţi în mai multe prize la 8 sau 12 ore. După ce boala este controlată, tratamentul se administrează într-o singură doză dimineaţa; aceasta trebuie apoi redusă imediat ce manifestările clinice ale bolii o permit.

Ideal, pacienţii ar trebui să fie trecuţi treptat la o terapie alternantă, cu o singură doză matinală administrată la două zile, a unui glucocorticoid cu acţiune scurtă (prednison, prednisolon, metilprednisolon) pentru a minimaliza efectele adverse. Este posibil ca în zilele fără steroid boala să se reactiveze, situaţie în care trebuie reluată administrarea zilnică cu cea mai mică doză unică dovedită a suprima manifestările bolii. Pacienţii cu boală lupică acută, incluzându-i pe cei cu GN proliferativă, pot fi trataţi cu „pulsuri“ de metilprednisolon, 1000 mg intravenos 3 până la 5 zile, urmate de glucocorticoizi în doza de întreţinere zilnică sau alternantă. Puseele de boală sunt controlate mai rapid prin această modalitate de abordare, dar este neclar dacă se modifică şi evoluţia bolii pe termen lung.

Efectele nedorite ale terapiei cronice cu glucocorticoizi includ facies cushingoid, creştere ponderală, hipertensiune, infecţii, fragilitate capilară, acnee, hirsutism, accelerarea osteoporozei, osteonecroză ischemică, cataractă, glaucom, diabet zaharat, miopatii, hipokaliemie, menstruaţii neregulate, iritabilitate, insomnie şi psihoză. Dozele de prednison de 15 mg zilnic (sau mai puţin) date înainte de amiază, de obicei nu suprimă axul hipotalamo-hipofizar. Unele efecte adverse pot fi minimalizate; hiperglicemia, hipertensiunea, edemele şi hipokaliemia trebuie tratate; infecţiile trebuie să fie identificate şi tratate precoce; imunizările cu vaccin gripal şi pneumococic sunt sigure şi pot fi administrate dacă boala este stabilă. Pentru reducerea riscului de osteoporoză la cei mai mulţi pacienţi se suplimentează doza de calciu (1000mg zilnic); la cei cu calciurie >120 mg în 24 ore se poate adăuga vitamina D 50.000 unităţi de o dată până la trei ori pe săptămână (monitorizare pentru hipercalcemie).

Folosirea *agenţilor citotoxici* (azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida) în LES este probabil benefică pentru controlul bolii active, reducerea frecvenţei puseelor de boală şi reducerea necesarului de steroid. Pacienţii cu nefrită lupică fac mai rar insuficienţă renală dacă sunt trataţi cu combinaţii de glucocorticoizi şi ciclofosfamidă; azatioprina ca al doilea drog este mai puţin benefică dar este totuşi eficientă. Totuşi supravieţuirea generală nu diferă, probabil din cauză că insuficienţa renală conduce mai degrabă la dializă sau transplant decât la deces. Efectele adverse nedorite ale agenţilor citotoxici sunt reprezentate de supresia măduvei osoase, creşterea numărului infecţiilor cu germeni oportunişti cum ar fi herpes zoster, insuficienţă ovariană ireversibilă, hepatotoxicitate (azatioprina), toxicitate la nivelul vezicii urinare (ciclofosfamida), alopecie şi risc crescut de malignitate.

Azatioprina este cel mai puţin toxic medicament; dozele orale recomandate sunt de 2 până la 3mg/kg pe zi. Ciclofosfamida este cel mai eficace dar şi cel mai toxic medicament. Dozele pentru pulsterapia intravenoasă (10 până la 15 mg/kg) o dată la fiecare 4 săptămâni au o toxicitate mai scăzută pentru vezica urinară decât dozele orale zilnice, dar pot produce supresie medulară severă. Ciclofosfamida se poate de asemenea administra zilnic, oral (1,5 –2,5 mg/kg/zi). După ce activitatea bolii a fost controlată timp de câteva luni se poate reduce doza şi chiar este potrivită o administrare discontinuă.

Unele manifestări ale LES nu răspund la imunosupresie, cum ar fi tulburările de coagulare, unele anomalii comportamentale şi GN în faza finală.

Pentru prevenirea trombozelor se recomandă terapia anticoagulantă; administrarea cronică de warfarină în doze relativ mari (cu menţinerea INR între 2,5-3) este eficientă pentru prevenirea trombozelor arteriale şi venoase la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic; efectele aspirinei şi heparinei asupra trombozei arteriale nu sunt clare. GN membranoasă „pură“ poate să nu răspundă la imunosupresie; poate fi încercat un tratament câteva săptămâni şi dacă nu se obţine o ameliorare evidentă acesta se întrerupe.

În cele mai multe studii, supravieţuirea pacienţilor cu lupus supuşi dializei sau după transplant este similară cu cea a pacienţilor cu alte forme de glomerulonefrită.

Au fost studiate mai multe terapii experimentale, printre care plasmafereza însoţită de ciclofosfamidă intravenos, ciclosporina, gamaglobuline intravenos, iradiere limfatică totală, DHEA, anticorpi anti-limfocite T şi administrarea de molecule care întrerup al doilea semnal al limfocitelor T activate sau blochează citokinele proinflamatoare sau care stimulează limfocitul B.

BIBLIOGRAFIE

1. ARNETT FC: The genetic basis of lupus erythematosus, în *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th ed, D Wallace, BH Hahn (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
2. BALOW JE et al: Lupus nephritis. Ann Intern Med 106:79, 1987
3. BOUMPAS DT et al: Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 1: Renal, neuropychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. Ann Intern Med 122:940, 1995
4. BOUMPAS DT et al: Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. Ann Intern Med 123:42, 1995
5. Harrion's Principles of Internal Medicine: 2062-2068
6. CALLEN JP: Treatment of cutaneous lesions în patients with lupus erythematosus. Dermatol Clin 8:355, 1990
7. EBLING FM, HAHN BH: Pathogenic subsets of antibodies to DNA. Int Rev Immunol 5:79, 1989
8. GINZLER E, SCHORN AK: Outcome and prognosis în systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 14:67, 1988
9. KIMBERLY RP: Glucocorticoids. Curr Opin Rheumatol 6:273, 1994
10. NAKAMURA RM, TAN EM: Update on autoantibodies to intracellular antigens în systemic rheumatic diseases. Clin Lab Med 12:1, 1992
11. NOSSENT HC et al: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: Patient and graft survival and disease activity. Ann Intern Med 114:183, 1991
12. SAMMARITANO LR, GHARAVI AE: Antiphospholipid antibody syndrome. Clin Lab Med 12:41, 1992
13. THEOFILOPOULOS AN: The basis of autoimmunity: Part I. Mechanisms of aberrant self-recognition. Part II. Genetic predisposition. Immunol Today 16:90, 150, 1995

XIII.4. PURPURA HENOCH-SCHONLEIN

C. IORDACHE, ŞTEFANA-MARIA MOISĂ

Sindroamele hemoragice sunt stari patologice caracterizate prin sângerari spontane sau provocate

Clasificare:

1. Sindroame purpurice

- Deficitul homeostaziei provizorii la care participa patul vascular, endoteliul vascular şi trombocitul
  - sdr purpurice de cauza trombocitara
  - sdr purpurice de cauza vasculara

Expresivitate clinica:

- tablou clinic suficient de sugestiv, permite incadrarea
- caracter spontan al accidentelor hemoragice
- prezenta leziunilor petesiale - hemoragii spontane sau posibil de provocare a acestora prin testul garoului
- predomina manifestarile hemoragice superficiale (tegumente= aspect de echimoze, mai rar hematoame diseminate multiple)
- absenta hemoragiilor profunde (intraarticulare, intramusculare,viscerale, parenchimatoase)
- tendinta hemoragiilor precoce la nivelul leziunilor de continuitate cu sistarea ulterioara tardiva a acestor hemoragii

Biologic:

- Din explorarile de hemostaza este alterat:
  - Timpul de sângerare
  - Testul garoului

  = teste de evaluare a functionalitatii a etapei vasculo-plachetare a hemostazei

! Testele ce exploreaza coagularea = nealterate

2. Sindroame coagulopatice

- caracterul provocat al accidentelor hemoragice (ele nu sunt spontane, ci conditionate de traumatism); lez petesiale nu vor aparea (atat cele spontane cat şi cele provocate de testul garoului)- uneori pot apare în coagulopatii severe – provocare minima, neobservabila
- Manifestari la nivelul tegumentelor şi mucoaselor= echimoze şi hematoame masive, mici /multiple la nivelul traumatismului
- Hemoragii profunde intraarticulare, musculare şi a organelor parenchimatoase (rinichi, ficat, etc)
- Cronologia aparitiei hemoragiilor este obisnuit tardiva (odata exteriorizate ramane o hemoragie incoercibila).

Biologic:

- Timp sângerare, testul garoului – normale (pot fi prelungite în CID, afibrinogenemii)
- Timp de coagulare = afectat - hipocoagulabilitate
- *situatii în care deficitul nu este major, timpul de coagulare sa nu fie afectat (hemofilii cu timp de coagulare N)*
- Etapa formarii de tromboplastina endogena cu alterarea timpului de tromboplastina, protrombina şi tromboplastinogen
- deficitul de factor protrombinic (II,VII,X) duce la alterarea timpului Quick, timp izolat de proconvertina, proaccelerina
- deficitul de factor VIII duce la alterarea timpului de trombina

PURPURA HENOCH-SCHONLEIN

Definiţie: este o vasculita care afecteaza vasele mici din dermul superior, produsa printr-o reactie de hipersensibilitate de tip III, cu formare de complexe imune.

Etiologie: necunoscuta, fiind incriminate infecţiile (inclusiv infecţia streptococica) şi factorii alimentari

Tablou clinic:

- varful de incidenta 4-11 ani
- debut variabil, frecvent postinfectios
- **purpura cu aspect polimorf** (leziuni maculo-papuloase hemoragice, urticariforme, uneori cu aspect echimotic sau petesial, mai rar necrotic sau bulos), cu dispozitie la nivelul membrelor inferioare, feselor, şi mai rar la nivelul membrelor superioare, cu evoluție în pusee, agravata de ortostatism, consum de alimente sau medicamente alergizante; este prezenta la toti bolnavii.
- **sindromul articular,** prezent la 40-60% din cazuri, manifestat prin *artralgii*, edeme articulare mari, impotenta functionala, fenomene care se remit în cateva zile.
- **sindromul abdominal,** evident la 60-80% din cazuri, cu debut precoce chiar prepurpuric, alteori instalat pe parcursul evoluției bolii; expresia sa clinica poate fi usoara (*dureri abdominale, varsaturi, hemoragii oculte*), grava nechirurgicala (colici intestinale pseudoapendiculare, melena) sau chirurgicala (invaginatie intestinala ileo-ileala, perforatie intestinala); simptomatologia digestiva este determinata de adenopatia mezenterica şi de infiltratia sangvina hemoragica a anselor intestinale.
- **sindromul renal**, prezent la 20-36% dintre bolnavi şi este exprimat clinic prin: *hematurie macroscopica*, mai rar hipertensiune arterială şi edeme; frecvent lipsesc manifestarile clinice, iar diagnosticul se stabileste doar pe criterii biologice: *proteinurie, hematurie, cilindrurie*; punctia biopsie renala evidentiaza o *glomerulonefrita acuta cu depozite mezangiale*
- **alte manifestari:** neurologice, cardiace, pulmonare (rare)

Examene de laborator:

- normalitatea parametrilor hemostazei (trombocite, TS, PT, APTT)
- sindrom inflamator moderat
- complement seric normal
- imunograma: 50% din bolnavi au Ig A crescute
- afectarea renala: modificari specifice

Diagnostic diferential:

- purpura infectioasa (viroze, sepsis, purpura fulminans)
- vasculite din cadrul bolilor de colagen
- urticarie
- eritem multiform
- alergie medicamentoasa

Evoluție:

- autolimitata, fenomenele se remit dupa 4-6 săptămâni
- rar: recurente la interval de luni sau ani
- afectarea renala este un factor agravant, cu evoluție progresiva la 10-20% dintre copii mari şi adulţi

Tratament:

Ø repaus la pat, dieta (in caz de afectare renala)
Ø Penicilina 7-10 zile în caz de etiologie streptococica
Ø antiinflamatorii nesteroidiene
Ø Prednison 1-2 mg/kg/zi în formele severe articulare, abdominale ± renale

BIBLIOGRAFIE

1. Rapini RP, Bolognia JL, Jorizzo JL (2007). *Dermatology*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
2. Kraft DM, Mckee D, Scott C (1998). "Henoch-Schönlein purpura: a review". *Am Fam Physician* **58** (2): 405–8, 411. PMID 9713395.
3. Saulsbury FT (1999). "Henoch-Schönlein purpura în children. Report of 100 patients and review of the literature". *Medicine (Baltimore)* **78** (6): 395–409. doi:10.1097/00005792-199911000-00005. PMID 10575422.
4. Fauci AS (1987). "269:The Vasculitis Syndromes". în Braunwald E, Isselbacher KJ, 5. Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. *Harrison's Book of Internal Medicine*. **2** (11th ed.). McGraw Hill. pp. 1441. ISBN 0-07-079454-5.
5. www.scribd.com
6. Saulsbury FT (2001). "Henoch-Schönlein purpura". *Curr Opin Rheumatol* **13** (1): 35–40. doi:10.1097/00002281-200101000-00006. PMID 11148713.
7. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, *et al.* (2006). "Henoch Schönlein purpura with nephritis în adults: adverse prognostic indicators în a UK population". *QJM* **99** (4): 253–65. doi:10.1093/qjmed/hcl034. PMID 16565522.
8. Rai A, Nast C, Adler S (1 December 1999). "Henoch-Schönlein purpura nephritis". *J. Am. Soc. Nephrol.* **10** (12): 2637–44. PMID 10589705.
9. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH (1992). "Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders". *J. Rheumatol.* **19** (5): 721–8. PMID 1613701.
10. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, *et al.* (1990). "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura". *Arthritis Rheum.* **33** (8): 1114–21. PMID 2202310.

XIII.5. SINDROMUL ADENOMEGALIC

DOINA FELEA

DEFINIŢIE

Se înţelege prin sindrom adenomegalic o mărire de volum a ganglionilor limfatici însoţită de semne şi simptome locale şi/sau generale în funcţie de cauzele şi mecanismele ce stau la baza creşterii patologice a ganglionilor (inflamatorii, imunoalergice, neoplazice, metabolice).

– simpla mărire de volum a ganglionilor se defineşte în mod curent ca adenomegalie.

– adenomegalia asociată cu semne acute inflamatorii se numeşte adenită.

Ganglionii limfatici sunt organe limfopoetice ≈500-700 de formă rotundă sau ovalară, cu diametrul de 3-6 mm, distribuiţi pe traiectul circulaţiei limfatice.

Se disting două grupe topografice:

– ganglioni <u>profunzi</u> sau <u>viscerali</u> (submaxilari profunzi, parotidieni, suprahioidieni, retrofaringieni, cervicali profunzi, recurenţiali, inghinali profunzi, mediastinali, diafragmatici, bronşici, juxtaaortici, lombari, lomboaortici, gastrici, pancreatico-splenici, celiaci, hepatici, menzeterici, hipogastrici, iliaci).

– ganglioni <u>superficiali</u> sau <u>subcutanaţi</u> (mastoidieni, suboccipitali, preauriculari, submaxilari, cervicali, supraclaviculari, supraepitrohleeni, axilari, tibiali, anteriori, poplitei, intercostali, sternali, inghinali).

La copii există hiperplazia limfoidă fiziologică ce determină palparea ganglionilor cu diametrul de 3 mm sau mai puţin în regiunea occipitală, axilară şi de 1 cm în regiunea cervicală şi inghinală fără semnificaţie patologică.

Palparea ganglionilor preauriculari, epitrohleeni, supraclaviculari poate avea o semnificaţie patologică.

Diagnosticul unei adenomegalii

1. <u>Anamneza</u>

a. vârsta copilului: unele adenopatii sunt legate de anumite perioade ale copilăriei (adenopatia supraepitrohleană la nou născut cu lues congenital)

b. data de debut a adenopatiei

c. circumstanţele de apariţie a adenomegaliei:

- adenopatie cervicală poate fi legată de o leziune a feţei, buzelor, gură
- adenopatia axilară sau inghinală poate fi legată de o plagă infectată sau zgârietură provocată de pisică la nivelul membrelor superioare sau inferioare

d. semne asociate locale: durere, tumefiere, culoarea tegumentelor, fistule

e. semne generale:

- <u>febră</u> persistentă sau recurentă poate semnala o infecţie, malignitate, colagenoză;
- <u>disfagia</u> poate semnala o angină, mononucleoză infecţioasă;
- <u>tuse</u>: o tuberculoză sau o infecţie fungică;
- <u>epistaxisul</u> sau <u>echimozele</u> pot semnala o leucemie;
- durerea la nivelul unei extremităţi şi şchiopătarea pot semnala o artrită juvenilă, leucemie, neuroblastom;
- pruritul generalizat poate semnala boala Hodgkin

f. durata şi severitatea simptomelor asociate;

g. progresivitatea sau retrocedarea manifestărilor clinice;

h. sensibilitatea adenopatiei:

- adenopatiile inflamatorii sau alergice sunt de obicei dureroase
- adenopatiile neoplazice sau metabolice sunt nedureroase

i. contactul cu animalele (toxoplasmoza, bruceloza)
j. călătoria într-o ţară tropicală (leishmanioza, tripanozomiaza)
k. ocupaţia (bruceloza)
l. imunizările recente, medicamente utilizate (boala serului)
m. unele îmbolnăviri anterioare care pot sta la baza adenopatiilor actuale (tuberculoza, sarcoidoza, colagenoze, deficite imune, limfoame maligne)
n. riscul pentru infecţia HIV (virusul imunodeficienţei umane), contactul cu un bolnav de tuberculoză

2. <u>Examenul fizic</u>

Se vor preciza:

- numărul ganglionilor limfatici hipertrofiaţi
- repartiţia lor topografică
- dacă adenopatia este <u>localizată</u>, regională (în mai multe regiuni, situate de aceeaşi parte a diafragmului) sau <u>generalizată</u> (de ambele părţi ale diafragmului)
- dimensiunile ganglionilor
- aspectul: confluenţi sau izolaţi
- forma
- suprafaţa
- contururile
- consistenţa (fermă, elastică, dură, moale, fluctuentă în centru)
- mobilitatea (diminuată în caz de periadenită sau pierdută în caz de invazie, infiltraţie)
- sensibilitatea ganglionilor măriţi de volum (adenopatiile inflamatorii sunt de obicei sensibile la palpare, cele neoplazice sunt indolore)

Examenul clinic trebuie să fie complet, să aprecieze în special volumul splinei şi ficatului; să examineze teritoriile anatomice care drenează în ganglionii hipertrofiaţi; să se noteze starea generală a bolnavului; prezenţa sau absenţa febrei. O hepatosplenomegalie de exemplu alături de o poliadenopatie poate sugera existenţa unei leucemii sau a unui limfom malign.

În cadrul:

a. adenomegaliilor localizate se disting:

- adenomegalii benigne: limfadenite satelite din infecţiile cu piogeni, din TBC, lues, boala zgârieturilor de pisică, herpes, zona Zoster, postvaccinale;
- adenomegalii maligne: limfoame maligne, cancer metastatic.

b. adenomegaliile generalizate se caracterizează prin prezenţa ganglionilor măriţi de volum, cu aspect normal, ce interesează mai mult de 2 grupe ganglionare neînvecinate

Se disting:

- adenomegalii benigne:

a. limfoproliferări reactive •virale (rubeolă, mononucleoză infecţioasă, boala incluziilor citomegalice, rujeolă, varicelă); •bacteriene (listerioză, bruceloza, tularemia); •parazitare (toxoplasmoza); •micotice (histoplas-moza);

b. boli autoimune (anemii hemolitice autoimune, lupus eritematos sistemic, boala Still, boala Kawasaki);

c. boli limfoproliferative benigne (sarcoidoza, hiperplazie limfoidă pseudotumorală cu histiocitoză sinusală masivă);

d. reactive medicamentoase (fenitoină, primidon);

e. boli de tezaurizare (boala Gaucher, boala Niemann-Pick);

- adenopatii maligne: leucemii acute şi cronice, histiocitoza X, limfoame maligne – forme generalizate, metastaze ganglionare.

Pentru aprecierea stării diverselor grupe ganglionare şi a zonelor învecinate de drenaj vor fi examinate următoarele regiuni:

a. regiunea cervicală cuprinzând: •ganglionii occipitali care drenează zona scalpului; ganglionii retroauriculari sau mastoidieni care drenează urechea şi scalpul (în rubeolă se întâlneşte adenopatie retroauriculară); •ganglioni paratiroidieni (înaintea tragusului urechii) drenează urechea, faţa, scalpul, glanda paratiroidă; •ganglionii submandibulari drenează glandele salivare, faţa, partea anterioară a cavităţii bucale (procese infecţioase dentare, stomatite); •ganglionii submentali drenează pielea bărbiei, buza inferioară, peretele anterior al gurii; •ganglioni jugulocarotidieni drenează limfa din amigdale, limbă, faringe (infecţiile faringoamigdaliene se însoţesc de adenopatii subangulomaxilare şi jugulocarotidiene ce pot supura până la constituirea de adenoflegmoane); •ganglioni supraclaviculari drenează limfa de la nivelul capului, a membrelor superioare şi peretele toracic. Pot fi interesaţi şi în procese neoplazice abdominale (cei stângi) sau ale esofagului şi plămânului (cei drepţi)

b. regiunea axilară şi a membrului superior: •ganglionii axilari sunt afectaţi de procese infecţioase, neoplazice de la nivelul membrului superior, peretele toracic, peretele abdominal superior; •ganglionii epitrohleeni sunt afectaţi în procese infecţioase ale părţii ulnare a antebraţului, a mâinii sau în unele boli sistemice (lues congenital la nou-născut şi artrită reumatoidă la copil).

c. regiunea inghinală şi a membrului inferior: •ganglioni inghinali drenează limfa din membrele inferioare, organele genitale externe, peretele abdominal inferior, din fese şi anus. Sunt afectaţi în procese infecţioase sau neoplazice, boli sistemice; •ganglioni din regiunea poplitee drenează limfa din genunchi, partea distală a membrului inferior.

Explorarea paraclinică

Va cuprinde

- hemoleucogramă completă
- VSH
- electroforeza proteinelor
- proteina C reactivă
- IDR la tuberculină
- testul ELISA şi Western Blot pentru HIV
- examen radiologic: toracic, schelet
- investigaţii serodiagnostice orientate etiologic
- ECHO abdominal
- tomografie computerizată abdominală
- puncţie medulară
- puncţie ganglionară (se practică examen direct cu coloraţie Gram şi Ziehl-Neelsen şi culturi pe medii obişnuite şi pe mediul Loewenstein)
- biopsia chirurgicală este necesară atunci când etiologia nu este stabilită prin investigaţii obişnuite. Se va practica examen bacteriologic, micologic, citologic şi histologic.

Toate aceste examene paraclinice au scopul de a stabili cauza locală sau generală a hipertrofiei ganglionare.

Clasificare

- adenopatii localizate
- adenopatii generalizate

I. Adenopatii localizate

1. Infecţii

Adenopatia acută localizată: cea mai comună formă de afectare ganglionară întâlnită în practică. Leziunea sau afecţiunea primară se găseşte în teritoriul cutanat sau visceral drenat de ganglionii

limfatici atinşi de procesul inflamator. Adenitele cu piogeni (stafilococice, streptococice) sunt cele mai frecvente; se însoţesc de limfangită, febră, leucocitoză cu polinucleoză.

Exemple:

- infecţii superficiale cu germeni piogeni, leziuni de grataj suprainfectate în pediculoză sau în eczemă impetiginizată a pielii capului se pot asocia cu tumefacţii ale ganglionilor occipitali
- în otita externă sau eczema suprainfectată a conductului auricular sunt afectaţi ganglionii retroauricular
- în conjunctivita purulentă, otita medie, furuncul nazal sunt afectaţi ganglionii preauriculari
- în stomatite, granuloame dentare, amigdalite acute (streptococice sau stafilococice); afectul primar TBC al mucoasei bucale sunt afectaţi ganglionii submandibulari
- în ulcerul lingual, cheilită, procese infecţioase dentare sunt afectaţi ganglionii submentonieri
- în procesele inflamatorii ale cavităţii nazale, sinusurilor paranazale, ale urechii medii, în boli ale amigdalelor, faringelui, glandei tiroide sunt afectaţi ganglionii cervicali (palpabili de-a lungul traiectului venei jugulare externe
- în angina acută streptococică, scarlatină, difterie sunt afectaţi ganglionii laterocervicali

Infecţiile adenoamigdaliene cronice pot întreţine adenomegalii laterocervicale persistente.

- în leziunile cutanate superficiale, panariţiu, eczemă suprainfectată a mâinii sunt afectaţi ganglionii axilari
- leziunile asemănătoare de la membrele inferioare determină adenopatia inghinală

Oricare din adenopatiile amintite pot supura ducând la apariţia unui adenoflegmon.

Virusurile (adenovirusul tip 3,8; echovirusuri, coxsackie, v. Epstein-Barr) pot determina mai rar adenite infecţioase.

Difteria, scarlatina, boala Kawasaki pot prezenta tumefacţii ale ganglionilor submandibulari şi laterocervicali şi chiar reacţie periganglionară.

Limforeticulita benignă de inoculare (boala zgârieturii de pisică) evoluează cu adenită cervicală şi axilară [se constată limfadenită regională satelită locului de inoculare cu evoluţie prelungită (săptămâni, luni) cu tendinţă la supuraţie neinfluenţată de antibiotice].

Diagnosticul este ajutat de anamneză.

Puncţia ganglionară evidenţiază puroi verzui, steril.

Serologia pentru Clamidia este pozitivă în 1/3 din cazuri

IDR cu antigenul preparat din produsul obţinut din puncţia ganglionară este pozitiv.

Recent în biopsia de la locul de inoculare sau în adenita satelită s-a evidenţiat un bacil gram negativ intracelular; agentul etiologic al acestei afecţiuni este stabilit în prezent: Bartonela Henselae.

Tuberculoza este cea mai frecventă cauză de adenopatie dintre infecţiile cronice.

Grupele ganglionare interesate sunt: cervicale, mediastinale, mezenterice.

Mărirea de volum este lent progresivă, ganglionii devin dureroşi, duri, aderenţi între ei şi la planurile din jur. Uneori pot fistuliza în exterior. Evoluţia este lentă, fistula persistă mult timp, cicatricea este retractilă, cheloidă. Adenopatiile TBC indiferent de localizare se însoţesc de o reacţie tuberculinică intens pozitivă, ce ajută la stabilirea diagnosticului. Adenitele mezenterice sau cervicale cu şancru endobucal sunt produse de Mycobacterium bovin prin ingestia de lapte sau produse lactate nesterilizate.

Adenitele cu Mycobacterii atipice au sediul în special cervical, afectează mai ales copilul sub 3 ani şi sunt asemănătoare clinic cu adenitele TBC.

Actinomicoza ganglionară cu poartă de intrare la nivelul membrelor inferioare este rară la copil şi se manifestă prin adenopatie voluminoasă fără caractere inflamatorii locale şi cu evoluţie spre fistulizare.

2. Adenopatii postvaccinale

Becegita este rară (1-2% la sugar şi copil) şi reprezintă complicaţia vaccinării BCG caracterizându-se prin adenită satelită vaccinării.

3. Limfoame maligne

Prezintă adenopatii tumorale cu sediul unic sau multiplu.

a. Boala Hodgkin debutează uniganglionar, periferic (adenopatie latero-cervicală, predominent stângă) întâlnită la ≈90% din bolnavi, în general băieţi în jurul vârstei de 10 ani. Ganglionii sunt mobili, duri, nedurerosi, de mărime variabilă în cadrul aceluiaşi grup, determinând foarte rar sindrom compresiv. Rar se întâlnesc adenopatii tumorale situate axilar sau inghinal. Adenopatiile mediastinale asimptomatice depistate radiologic pot fi frecvente. Semnele asociate sunt: febra, transpiraţii nocturne, scădere în greutate, şi mai rar prurit. Diagnosticul nu este clinic ci histopatologic (biopsie ganglionară).

b. Limfoame maligne non-Hodgkin

Sunt afecţiuni neoplazice care debutează în ţesutul limfoid pornind de la elementele celulare care-l constituie. Terminologia de „limfom nehodgkinian” înlocuieşte denumirile mai vechi de limfosarcom şi reticulosarcom.

– aproximativ 1/3 cazuri au boala localizată la debut şi un pronostic bun

– 60-70% din copiii cu limfom non-Hodgkinian au boala extinsă, generalizată în momentul stabilirii diagnosticului.

4. Metastaze tumorale

Sunt rare la copil; ele preced, însoţesc sau succed debutul manifest al cancerului tiroidian, gastric, pulmonar.

II. Adenopatii generalizate

1. Mononucleoza infecţioasă

Boala este produsă de virusul Epstein-Barr. Se caracterizează prin: limfadenopatie ce se constituie la 1-4 zile după debutul clinic cu: febră, angină cu false membrane, splenomegalie (în 75% din cazuri).

Sunt afectaţi mai frecvent ganglionii cervicali care sunt duri la palpare; mai rar poate apare poliadenopatie. Unii bolnavi prezintă afectare hepatică (icter); unii pot prezenta reacţie meningeală sau variate citopenii (anemie, trombopenii).

Diagnostic:

– leucocitoză: 10000-30000/mm^3

– tablou morfologic sanguin caracteristic: limfocite şi monocite în proporţie de peste 50% din care limfocite şi monocite „atipice” în proporţie de 20% care persistă cel puţin 10 zile. Această condiţie este necesară pentru a elimina „virocitele” cu aspect asemănător care apar dar persistă puţin timp în unele boli virale.

– testul Hăngănuţiu-Paul-Bunnel-Davidsohn pozitiv

– monospot test (testul pentru decelarea anticorpilor heterofili pe lamă) – pozitiv (test simplu şi rapid)

– anticorpi faţă de virusul Epstein-Barr prezenţi în sângele tuturor bolnavilor cu mononucleoză infecţioasă; se pot pune în evidenţă: anticorpi IgG faţă de antigenul capsidic (IgG-VCA), prin testul cu imunofluorescenţă; anticorpi IgM faţă de antigenul capsidic (EBV-IgM); anticorpi faţă de antigenul precoce, componentă difuză (EBV-EA); anticorpi faţă de antigenul nuclear (EBVNA). Toate aceste teste specifice nu sunt teste de rutină (se folosesc în cazurile dificile fără anticorpi heterofili).

2. Sindroame mononucleoze

Se definesc prin hiperleucocitoză (inconstantă), neutropenie relativă, creşterea elementelor mononucleate ce pot atinge 50-80%; eritrocite şi trombocite normale. Aceste anomalii hematologice nespecifice se observă în cursul a diverse agresiuni virale, bacteriene, parazitare, uneori medicamentoase. Diagnosticul etiologic este frecvent orientat de datele clinice şi de laborator. Se poate întâlni în următoarele situaţii: •sindrom mononucleozic evidenţiat la un copil imunodeprimat sau survenind după câteva săptămâni de la efectuarea unei transfuzii de sânge proaspăt sau după o grefă de

măduvă osoasă sau de rinichi – pune în discuţie în primul rând o infecţie cu virusul citomegalic, mai rar o infecţie cu virusul Epstein-Barr sau cu virusul imunodeficienţei umane (HIV); •un sindrom mononucleozic evidenţiat la un adolescent sau adult tânăr neimunodeprimat evocă în primul rând o mononucleoză infecţioasă mai rar o infecţie cu virusul citomegalic, o toxoplasmoză sau o rubeolă şi chiar o infecţie cu HIV; •unele sindroame mononucleozice în care tabloul hematologic de sindrom mononucleotic este de obicei discret pot fi observate în afecţiuni ca: bruceloza, sifilisul secundar, hepatite virale, febră tifoidă, rickettsioze, listerioze; •unele manifestări imunoalergice ca: febra, poliadenopatii, eritem, mononucleoză sanghină se pot observa după anumite medicamente (fenilbutazona, sulfamide, hidantoina, benzodiazepine); •sindroame mononucleozice se observă şi în faza de regenerare a unei agranulocitoze sau a unei aplazii medulare toxice.

3. Infecţii

- infecţiile bacteriene (tuberculoza, luesul, bruceloza, tularemia, endocardita bacteriană, lepra) se pot însoţi de adenopatii generalizate
- infecţiile virale (rujeola, varicela, adenovirozele) pot determina poliadenomegalii diseminate cu evoluţie tranzitorie
- toxoplasmoza, leishimanioza, malaria, tripanosomiaza pot evolua cu adenomegalie

4. Boli autoimune

- artrita juvenilă (forma sistemică) poate prezenta poliadenopatie, febră, hepatosplenomegalie, erupţii fugace, manifestări articulare (VSH crescut, leucocitoză, anemie, hipergamaglobulinemie)
- lupusul eritematos diseminat, dermatomiozita, adenopatii moderate, splenomegalie
- boala serului: cuprinde în tabloul clinic poliadenomegalie

5. Boli de tezaurizare (Gaucher şi Niemann-Pick)

- sunt consecinţa unor deficite genetice enzimatice

Tabloul clinic:

- Boala Gaucher: pancitopenie, splenomegalie, sindrom poliadenomegalic generalizat.
- Diagnosticul se pune prin evidenţierea celulelor Gaucher în puncţia medulară.
- Boala Niemann-Pick: adenopatii superficiale şi profunde însoţite de hepatosplenomegalie, afectare pulmonară, afectare neurologică.

Diagnosticul se pune prin evidenţierea celulelor Niemann-Pick în puncţia medulară.

6. Histiocitoza

a. Boala Letterer-Siwe, forma acută generalizată a histiocitozei cu celule Langerhans (clasa I din histiocitozele copilului) apare mai ales sub 3 ani.

Tabloul clinic se caracterizează prin: leziuni cutanate, pulmonare, hepatosplenomegalie, osoase, adenomegalii diseminate în toate teritoriile ganglionare.

b. Limfohistiocitoza eritrofagocitară familială (clasa II-a din histiocitozele copilului), afectează mai mulţi membri dintr-o fratrie (se aseamănă cu boala Letterer-Siwe dar fără afectare osoasă şi pulmonară).

Tabloul clinic se caracterizează prin: anorexie, febră, vărsături, iritabilitate, sângerări, convulsii, hepatosplenomegalie, adenomegalii moderate.

c. Histiocitoza sinuzală cu limfadenopatie

Tablou clinic: febră, adenomegalie cervicală, dilatarea sinusurilor subcapsulare şi medulare, leucocitoză, proliferare histiocitară la examenul histologic.

d. Histiocitoza malignă (clasa III-a) se caracterizează prin: adenomegalii cu caracter inflamator, infiltraţii cutanate, febră, hepatosplenomegalie.

7. Neoplasme

- Limfoamele maligne

În primul stadiu interesează unul sau două grupe ganglionare (adenomegalie tumorală: boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkin); în stadii mai avansate interesează mai multe grupe ganglionare (ganglioni superficiali: cervicali, supraclaviculari, axilari, inghinali şi ganglioni profunzi).

Interesarea viscerală este obişnuită în limfoamele non-Hodgkin.

- Leucemia acută limfoblastică

Se caracterizează prin adenopatii în stadiile mai tardive ale bolii. Sunt adenopatii de talie medie, generalizate interesând grupele ganglionare superficiale (cervicale, axilare, inghinale) şi uneori grupele ganglionare profunde (mediastinale, abdominale).

Alte semne clinice sugestive sunt: paloarea, hepatosplenomegalia, purpura

- Neuroblastomul (este cea mai limfoidă tumoră malignă)

Adenomegaliile apar din stadiul II când sunt afectaţi ganglionii regionali de aceiaşi parte cu tumora, extinzându-se în stadiul III şi de partea opusă tumorii, iar în stadiul IV afectează ganglionii situaţi la distanţă de tumoare.

8. Rubeola postnatală (dobândită)

Debutează cu adenopatie ce se evidenţiază clinic cu 7 zile înaintea erupţiei. Mai frecvent sunt afectaţi ganglionii occipitali, postauriculari şi cervicali (micropoliadenopatie cu consistenţă crescută, dureroşi, fără supuraţie ce pot persista 3-6 săptămâni).

9. Sarcoidoza (Besnier-Boeck-Schaumann)

Se caracterizează prin adenopatii localizate în mediastin (rar hipertrofia ganglionară poate fi difuză), manifestări articulare, cutanate, pulmonare.

Examenul radiologic este caracteristic: limfom hilar bilateral.

Se mai foloseşte pentru diagnostic: testul Kweim, reacţia la tuberculină negativă, examenul histologic ce evidenţiază aspect de tuberculoză productivă necazeificată; prezenţa hipercalcemiei, hipercalciuriei.

10. Boala granulomatoasă cronică

Este o boală rară în care manifestările clinice apar din primele luni de viaţă

Clinic sunt prezente infecţii recurente ale tegumentelor, ganglionilor (adenopatie subangulo-mandibulară şi latero-cervicală) care au aspect pseudo-tumoral, afectarea ficatului (hepatosplenomegalie), plămânilor, creşterea imunoglobulinelor şi evoluţie spre deces în câţiva ani. [Testul NBT (nitro-blue tetrazolium) este pozitiv]

11. Adenopatiile alergice

Apar după înţepături de insectă, tratamente prelungite cu medicamente (antiepileptice, fenilbutazonă, medicaţie antitiroidiană, izoniazidă). Adenopatiile periferice sau profunde pot simula aspectul clinic al limfoamelor maligne. Ganglionii tumefiaţi dureroşi spontan şi la palpare nu aderă de planurile profunde sau superficiale. Apariţia la 7-10 zile după administrarea unor medicamente sau a unui ser heterolog la care se adaugă: febra, artralgii, edem, urticaria şi dispariţia după 2-4 zile pledează pentru diagnostic.

12. Boala Kawasaki

Apare mai frecvent la băieţi sub vârsta de 5 ani. Se caracterizează prin: rash, afectarea mucoaselor, limfadenopatie.

Debutul se caracterizează prin: sindrom febril prelungit, conjunctivită bilaterală, stomatită, eritem, edeme la mâini şi picioare ulterior dezvoltându-se adenopatia cervicală nesupurată. La 40% din copii apare vasculita arterelor coronare iar 1-20% pot face infarct miocardic. Prognosticul bolii este bun, vindecarea urmând după săptămâni sau luni.

13. SIDA

Primoinfecţia se poate manifesta ca un episod pseudogripal sau de tip mononucleozic cuprinzând: febră, tuse, cefalee, poliadenopatie periferică. Primoinfecţia poate prezenta şi un aspect de hepatită acută (icter, transaminaze crescute) sau de meningită, sau de meningoencefalită.

După perioada simptomatică în tabloul clinic se poate întâlni: hepatosplenomegalie, poliadenopatie, scădere în greutate, febră persistentă sau intermitentă, diaree cronică, recidivantă, anorexie, cefalee, prurit, astenie.

La copil limfadenopatia cronică generalizată se caracterizează prin prezenţa unor ganglioni limfatici cu sediul axilar şi la nivelul a cel puţin alte două arii limfatice periferice ce persistă de peste 3 luni în absenţa unei alte afecţiuni sau ingestie de medicamente. Tabloul clinic poate fi completat şi cu alte infecţii oportuniste: candidoza bucofaringiană, zona, leucoplazie linguală (atribuită virusului Epstein-Barr).

Diagnosticul diferenţial al adenopatiilor

Adenopatiile izolate pot fi confundate cu alte formaţiuni având aceeaşi localizare.

- adenopatiile cervicale se vor diferenţia de:

– malformaţiile congenitale ale gâtului (chistul tractului tireoglos, chistele de origine branhială, hemangiomul cavernos, limfangioamele chistice)
– hematomul muşchiului stenocleidomastoidian
– tumori vasculare (angioame şi anevrisme)
– tumori (maligne sau benigne) ale glandelor salivare
– inflamaţii ale glandelor salivare
– hipertrofia unui lob tiroidian
– tiroidă aberantă

- adenopatiile cervicale mediane se va diferenţia de:

– tumefacţia chistică a glandei sublinguale
– chistul al tractului tireoglos
– tumoare tiroidiană

- adenopatiile axilare se vor diferenţia de:

– hidrosadenită
– anevrism

- adenopatiile inghinale se vor diferenţia de:

– hernie ştrangulată
– abces al tecii psoasului
– hidrosadenită
– flebita a crosei safenei
– testicul ectopic
– chist de cordon
– tumori benigne (lipoame sau fibroame)

În toate localizările se vor elimina: un chist subcutanat, un lipom.

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham M. Rudolph – Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Ed. McGraw-Hill, 2002.
2. Berman Stephen – Pediatric Decision Making, Ed. Mosby 1996.
3. Felea Doina – Medicină Generală / Medicina Familiei, Ed. Cermi, Iaşi, 2000.
4. Kliegman R. – Practical Strategies în Pediatric Diagnosis and Therapy, Ed, Elsevier Saunders, 2004.
5. Mătăsaru Silvia – Pediatrie - Ghid pentru Medicul de Familie, Ed. Stef, Iaşi 2007.
6. Popescu V – Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie, vol. 1, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1999.
7. Rusnac Constantin – Sindroame în Pediatrie, vol. 1, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
8. Walter W. Tunnessen – Signs and Symptoms în Pediatrics, Ed. J.B. Lippincott, 1988.

XIV. TRANSFUZIA DE SÂNGE LA COPIL

C. Paiu

Transfuzia de sânge a contribuit şi contribuie la supravieţuirea unui mare număr de copii trataţi în serviciile de terapie intensiva chirurgicală, medicală, hemato-oncologie, neonatologie, arşi, dializă.

Scopul transfuziei de sânge este de a restabili la un pacient parametrii calitativi şi cantitativi ai sângelui până la nivelul la care să nu pericliteze funcţionarea organismului.

Decizia transfuziei de sânge nu se va baza niciodată numai pe valoarea Hb, ci se va lua coroborând toate datele medicale despre pacient.

Transfuzia de sânge se va efectua după o evaluare clinică şi biologică individualizată pentru fiecare pacient în parte, astfel încât beneficiile să fie mai mari decât riscurile ne-efectuării transfuziei, ţinând cont şi de posibile tratamente alternative.

Astăzi transfuziile sunt mai sigure ca oricând, în ciuda percepţiei publice că riscurile infecţioase şi imunologice sunt frecvente.

Consimţământul informat pentru copii trebuie obţinut în scris de la aparţinătorii legali de la internare pentru investigaţii, tratament, proceduri chirurgicale, medicale, incluzând şi transfuzia de sânge şi derivate de sânge.

Procedura de transfuzie de sânge trebuie explicată de medic fiecărui aparţinător la nivelul de înţelegere al acestuia pentru a înţelege necesitatea efectuării acesteia, cât şi dezavantajele ei.

Nevoia transfuziei de sânge poate fi temporizată, minimizată sau chiar evitată la pacienţii neacuţi printr-un management medical eficient în beneficiul pacientului.

Acest deziderat se poate realiza prin prevenirea anemiilor, diagnosticul precoce, corectarea prin mijloace medicamentoase (fier, vitamine, alimentaţie), tratamente alternative de substituţie cu soluţii volemice.

În condiţii de hemodinamică stabilă un copil nu tolerează transfuzii mai mult de 15-25 ml/kg/corp şi pe oră, cu excepţia sângerărilor active.

Copii cu afectarea funcţiei cardio-pulmonare sau cei cu anemie cronică pot dezvolta semne şi simptome de insuficientă cardiacă congestivă chiar la volume < 10 ml/kg/corp/oră. Sângele integral este contraindicat, iar monitorizarea continuă a frecventei cardiace, respiraţiei, TA, temperaturii şi semnelor clinice este obligatorie.

La copii pentru a reduce riscul de expunere la donatori multipli se vor solicita de la centrele de transfuzii unităţi pediatrice de masă eritrocitară, diminuandu-se astfel şi riscul de supraîncărcare volemică mai ales în hemoglobinopatii (talasemia şi siclemia).

Transfuzia se poate realiza folosind :

1. calea venoasă
2. calea arterială
3. calea intraperitoneală
4. calea intraosoasă (oasele spongioase)

În funcţie de provenienţa sângelui şi intervalul de timp dintre donare-administrare, se deosebesc următoarele forme de transfuzie:

- indirectă
- directă
- autotransfuzia (donarea autologă)

<u>Tehnica indirectă</u>

- Transfuzia de sânge integral

• Transfuzia de componente sanguine: de masă eritrocitară (concentrat eritrocitar), suspensie de eritrocite, plasmă, concentrat plachetar, concentrat granulocitar, factor antihemofilic crioprecipitat.

Transfuzia de sânge conservat prin intermediul unei truse de perfuzie cu filtru, de unică folosinţă, ritmul de administrare se reglează manual sau cu ajutorul unui picurător electronic sau folosind un injectomat. Pe timpul perfuziei pacientul trebuie supravegheat de personal medical calificat care să intervină imediat în cazul apariţiei unor reacţii posttransfuzionale.

Tehnica:

- verificarea identităţii dintre sângele conţinut de flacon şi notările existente pe flacon
- asigurarea compatibilităţii:
- grup ABO şi Rh al donatorului şi primitorului
- cross-match
- screening al Ac-lor
- încălzirea flacoanelor la temperatura corpului prin:
- imersia flacoanelor în baie de apă la 37-38°C
- încălzitoare cu microunde care operează la o frecvenţă de 2450 MHz; dezavantaje – penetrabilitate redusă, risc de supraîncălzire a sângelui cu hemoliză severă
- încălzitoare cu unde radio care operează la 27 MHz şi care au penetrabilitate bună şi deci riscul supraîncălzirii şi hemolizei scăzut
- adăugarea de ser fiziologic încălzit la 45°C, 250 ml - în cazul masei eritrocitare
- abordul unei căi venoase (venă periferică), arteriale, osoase (la copii)

Pentru puncţionare se folosesc:

- ace de oţel
- canule de plastic scurte (flexule – canule de plastic peste ac). Acestea sunt alcătuite dintr-o canulă de plastic cu capăt bont şi conic, ce permite o trecere progresivă peste acul mandren din metal al cărui vârf cu bizou scurt proiemină cu 0,5-1 mm. După puncţionarea venei se scoate acul, canula de plastic rămânând pe loc. Vechile catetere din polietilenă au fost înlocuite cu altele din materiale mai puţin trombogenice ca poliuretanul, teflonul, siliconul. Acestea din urmă sunt cel mai bine tolerate deşi prezintă proprietăţi trombogenice.
- cateterism venos central percutan (jugulara internă, subclavia). Actual se încearcă găsirea de noi materiale sau modificarea celor deja existente. De exemplu firma Spire din SUA încearcă reducerea trombogenităţii cateterelor din silicon prin aşa-numita implantare ionică-bombardare cu ioni. O alta problemă legată de catetere în afară de riscul trombogen este riscul infecţios. Se urmăreşte depunerea pe suprafaţa cateterelor din silicon, pe o grosime de sub 1 micron a unor diverse materiale care să diminueze riscul infecţios fără a modifica însă rezistenţa: ceramică, argint. De exemplu depunerea de Ag pe suprafaţa cateterelor cu ajutorul fasciculelor de ioni activaţi a determinat ca aceasta să capete proprietăţi bactericide faţă de E.coli, Ps.aeruginosa, Stafiloccocus epidermidis.
- o alternativă a cateterelor percutane o reprezintă materialele implantabile-rezervoare (oţel, titan, material plastic) şi pompele implantabile. Avantajele unui astfel de sistem sunt multiple:
- risc scăzut de infecţie
- toleranţă bună timp îndelungat
- comoditate pentru bolnav
- posibilitatea de mobilizare a bolnavului
- conectare la trusa de perfuzie
- trusa de perfuzie este alcătuită din tubulatură, o cameră de picurare, dispozitiv pentru reglarea vitezei de picurare; camera de picurare este astfel calibrată încât <u>1ml = 20 de picături</u> şi conţine un filtru cu diametrul porilor de 170-230 micrometri cu rol în reţinerea microcheagurilor şi depozitelor de fibrină. S-a demonstrat însă că o parte din materia particulată din sânge nu este reţinută de aceste filtre standard, ajungând în torentul sanguin, cu rol potenţial în apariţia detresei respiratorii. Actual există filtre microporice, cu diametrul porilor de sub 40µm, care reţin microagregatele din

sânge. Un alt avantaj al acestor filtre ar fi că reţin leucocitele, reducând astfel infectivitatea sângelui. Utilitatea lor nu este încă deplin stabilită, aflându-se în cercetare.

- se efectuează proba de compatibilitate *in vivo*
- după terminare, flaconul cu 5-10 ml de sânge, ca şi probele de sânge folosite pentru testele de compatibilitate se păstrează timp de 24 de ore, mai nou se folosesc şi tehnicile de determinare a compatibilităţii pe cartele, ce pot fi scanate şi rămân într-o bază de date ca documente medico-legale.

Monitorizarea pacientului transfuzat

Aceasta monitorizare se face prin observarea directă a pacientului, înainte, în timpul şi după efectuarea transfuziei, pentru a evalua starea acestuia, a decela cat mai rapid aparitia efectelelor adverse, în scopul stabilirii cat mai rapide a deciziilor terapeutice adecvate.

Monitorizarea se va înregistra în fişa pacientului şi va cuprinde;

- starea prezenta înainte de începerea transfuziei
- la începerea transfuziei
- pe perioada transfuziei ori de câte ori survine o schimbare în starea pacientului legat de temperatura, puls, TA, frecvenţa respiratorie, debit urinar, reacţii adverse
- la terminarea transfuziei
- la intervale orare după terminarea transfuziei

Reacţiile adverse severe apar de obicei în primele 15 min.

Transfuzia nu poate dura mai mult de 4 ore.

O asistentă medicală calificată va supraveghea permanent transfuzia, va monitoriza starea clinica a pacientului, va opri transfuzia şi va anunţa imediat medicul curant în momentul aparitiei eventualelor reacţii adverse.

Tehnica directă

Administrare directă a sângelui de la donator la primitor.

Se practică în situaţii cu totul excepţionale, de la donatori verificaţi, pe răspunderea medicului care a indicat această tehnică, după stabilirea probelor de compatibilitate. Se utilizează aparate speciale: Marin-Popescu, Joube.

Autotransfuzia (donarea autologă)

Aceasta presupune ca recoltarea şi re-infuzarea sângelui să se facă la acelaşi pacient.

Pentru intervenţiile chirurgicale planificate, când starea de sănătate a pacientului permite, sângele cel mai sigur pentru transfuzie este propriul sânge, ce poate fi colectat în săptămânile ce preced intervenţia.

În urgentele traumatice cel mai adesea există procedee de recuperare a sângelui intraoperator şi autotransfuzarea în timpul intervenţiei (cell-savers). Aceste dispozitive automate colectează prin aspiraţie sângele, anticoagulează, spală, filtrează şi resuspendă eritrocitele în soluţie cristaloidă de ser fiziologic, apoi acesta poate fi transfuzat pacientului.

Donarea autologă evita incidentele imunologice şi bolile transmisibile asociate donatorului, evitând transfuzia de sânge allogen.

Indicaţiile transfuziei de sânge :

1.refacerea volumului sanguin după o hemoragie reprezintă principala indicaţie a transfuziei, iar aprecierea severităţii hemoragiei se face prin măsurarea Hb şi Ht ,TA, monitorizarea pulsului şi a stării clinice a pacientului.

Hemoragiile survenite în timpul intervenţiei chirurgicale se estimează cantitativ (volumul de sânge aspirat şi nr. de comprese îmbibate cu sânge) şi calitativ: Hb, Ht .

2.corectarea anemiei şi ameliorarea capacitaţii de transport a oxigenului impune transfuzia numai în anemiile însoţite de hipoxie tisulară, manifestată clinic prin oboseală şi dispnee de efort, astenie, tahicardie.

3.corectarea deficitelor de hemostaza presupune un diagnostic precis al sindromului hemoragic. În trombocitopenii transfuzia de concentrat trombocitar implică respectarea compatibilităţilor de grup

şi Rh, iar intervalul dintre prelevare şi administrare nu trebuie să depăşească 12 ore. Hemofiliile reprezintă o categorie de afecţiuni congenitale ale hemostazei ce beneficiază aproape exclusiv de transfuzii substitutive cu subproduse de sânge:

- plasma proaspătă lichidă sau congelată
- plasmă conservată
- plasma proaspătă liofilizată sau antihemofilică (factor VIII)
- crioprecipitat (factor VIII, XIII, fibrinogen)
- factor VIII purificat şi concentrat liofilizat
- concentrat de factori ai complexului protrombinic (II,VII,IX,X)

Indicaţii speciale :

a) Transfuzia masivă implică înlocuirea unui volum de sânge echivalent cu aproximativ volumul sanguin total (70-80 ml/kg) la copil sau nou născut ce trebuie transfuzat în maxim 24 ore. Faptul că se utilizează sânge de la mai mulţi donatori creşte riscul reacţiilor hemolitice prin incompatibilitate . Necesitatea administrării rapide de sânge neîncălzit poate determina hipotermie, tulburări de ritm, vasoconstricţie, scăderea debitului cardiac şi hipoxie tisulară. Intoxicaţia cu citrat şi hipocalcemia pot declanşa o criză de tetanie, tulburări de ritm cardiac, până la stop cardiac; antidotul este soluţia de clorat de calciu sau gluconat de calciu. Hiperpotasemia apare ca urmare a conservării sângelui, apare prin ieşirea potasiului din eritrocite în plasmă şi determină acidoza, modificări EKG caracteristice, tulburări de ritm cardiac. Prevenirea hiperpotasemiei se realizează prin administrarea de soluţii de glucoză tamponate cu insulină, clorură sau gluconat de calciu, răşini schimbătoare de ioni şi dializă când pacientul asociaza insuficienţă renală. Acidoza se poate corecta prin administrarea de soluţii de bicarbonat de sodiu. Modificări ale coagulării şi fibrinolizei apar deoarece sângele conservat >24 ore este practic lipsit de trombocite şi de factori labili ai coagulării (F V şi F VIII). Prevenirea accidentelor hemoragice se realizează prin administrarea de masă trombocitară, plasmă proaspătă, heparină, acid epsilonaminocaproic. Accidentele serologice datorate administrării de sânge provenit de la mai mulţi donatori pot fi prevenite printr-un control riguros al compatibilităţii directe majore şi minore.

La aceşti pacienţi prognosticul vital este rezervat nu atât din cauza volumului mare de sânge transfuzat ci datorită cel mai adesea leziunilor iniţiale traumatice, tisulare şi organice, cauză a hemoragiei şi hipovolemiei secundare.

b) Circulaţia extracorporeală (CEC) se foloseşte în general în operaţiile pe cord deschis şi este tehnica prin care sângele este scos din patul vascular al bolnavului, trecut printr-un sistem de tuburi, după ce şi acestea sunt amorsate cu sânge, transportat spre pompe (inima artificiala) şi dispozitive de epurare artificială a ureei (dializa = rinichi artificial); sângele este oxigenat (oxigenator cu membrană = plămân artificial) şi apoi reintrodus în venele pacientului. În acest sistem este necesară adăugarea unei cantităţi de sânge proaspăt heparinizat, compatibil, heparina având rolul de a menţine incoagulabilitatea sângelui în circulaţia extracorporeală, ea fiind neutralizată cu sulfat de protamină la intrarea sângelui în circulaţia corporeală.

c) Transfuzia de sânge medular = transplantare de măduva osoasă,se poate realiza sub formă de transplant de sânge medular proaspăt sau sânge medular conservat prin congelare. Indicaţiile sunt : boala acută de iradiere, leucemii acute şi cronice, leucemii refractare, anemie aplastică, limfoame după cure de tratament roentgen sau citostatice, neoplasme după tratament cu citostatice.

d) Exsanguinotansfuzia este tehnica prin care se prelevă şi se transfuzează sânge conservat, cât mai proaspăt (1-3 zile de la recoltare) în mod alternativ până cand se înlocuieşte o cantitate de sânge egală cu volumul total de sânge al pacientului (ce reprezintă înlocuirea a 65% din sângele acestuia) sau dublul volumul total de sânge al pacientului (ce reprezintă înlocuirea a 85% din sângele acestuia). Exanguinotransfuzia se face cu sânge izogrup izoRh, cu exceptia bolii hemolitice a nou născutului, unde trebuie sa fie transfuzat totdeauna sânge Rh negativ.

Indicaţiile sunt :
- boala hemolitică a nou născutului
- intoxicaţia cu fier
- în sepsisul neonatal
- eritroblastoza şi hiperbilirubinemia >20 mg/100 ml
- intoxicaţii (otrăviri)
- coma hepatică
- leucemii acute
- anemie hemolitică autoimună

e).transfuzia intrauterină la făt este indicată în forma severă de boală hemolitică la feţii mamelor imunizate anti D (sarcini pierdute în antecedente,titru crescut de anticorpi, hiperbilirubinemie în lichidul amniotic, hidrops fetal).

COMPLICAŢIILE TRANSFUZIEI DE SÂNGE

Accidente neimunologice:

1. Reacţii pirogene provocate de detritusuri microbiene, manifestate clinic prin febră precedată sau nu de frison.
2. Reacţii alergice manifestate prin placarde urticariene, edeme, însoţite de o senzaţie de prurit sau chiar accident alergic grav (astm, edem Quincke, soc anafilactic).
3. Boli infecţioase transmise prin transfuzie: hepatită posttransfuzională, sifilisul posttransfuzional, malaria, SIDA.
4. Accidentele datorate modificărilor chimice ale sângelui conservat sunt consecinţa acidozei, tulburărilor electrolitice, deficitului în factori de coagulare şi trombocite.
5. Accidente prin supraîncărcare acută vasculară produc edem pulmonar acut, iar administrarea unor cantităţi mari de sânge pentru o perioadă mai lungă de timp poate duce la hemocromatoză şi hemosideroză (clinic pacienţi au aspect bronzat, prezintă splenomegalie, hepatomegalie,cu valori ale fierului plasmatic crescute).
6. Embolii gazoase, în special în transfuziile sub presiune.
7. Sânge infectat contaminat bacterian de la recoltare sau conservat necorespunzător.
8. Tromboflebite periferice- consecinţă a folosirii îndelungate a unei vene.

Accidente imunologice

1. Accidentele datorate incompatibilităţii eritrocitare în sistemul ABO sunt brutale şi se însoţesc de hemoliza acută urmata de hemoglobinemie şi hemoglobinurie. Manifestările clinice sunt: febra, frison, dispnee, hipotensiune, tahicardie, oligurie, greţuri, vărsături şi sângerare neobişnuită. Tratamentul urmăreşte forţarea diurezei, alcalinizarea urinei, iar în formele grave chiar dializa.
2. Accidente datorate prezentei anticorpilor imuni în serul primitorului; prezenţi în special la femeile care au avut sarcini sau au primit transfuzii incompatibile. Accidentele pot fi de gravitate variabila de la reacţii febrile, icter hemolitic, soc hemoragic până la insuficienta renala acuta.
3. Accidente datorate prezentei anticorpilor iregulari naturali în serul primitorului sunt cazuri rare şi apar prin conflictul cu hematiile donatorului de la prima transfuzie. Aceste accidente pot fi evitate dacă se practică înainte de transfuzie proba de compatibilitate directă între serul primitorului şi eritrocitele donatorului precum şi testul cu papaina.
4. Accidente datorate donatorului O periculos; presupune prezenţa de anticorpi anti-A şi anti-B de tip imun cu titru foarte mare; administrat la un primitor de grup A sau B determină hemoliza hematiilor primitorului.
5. Accidente prin izoimunizare antileucocitară şi antitrombocitară apar de obicei la bolnavii politransfuzati. În aceste cazuri se va administra sânge deleucocitizat sau deplasmatizat.

ACCIDENTELE TRANSFUZIONALE ŞI HEMOVIGILENŢA

Dacă socotim sângele un medicament, atunci accidentele transfuzionale se încadrează în reacţiile adverse medicamentoase .

A devenit astăzi o noţiune clasică faptul că terapia transfuzională este periculoasă. Ca atare, transfuzia este definită la ora actuală drept *„o armă terapeutică deosebit de eficace, dar periculoasă, care nu trebuie folosită decât atunci când starea în care se găseşte bolnavul impune acceptarea riscurilor implicate oricăror transfuzii.*” Eliminarea sângelui infectat cu HIV, HBV, HCV, HTLV, *Treponema pallidum,* efectuarea compatibilităţii cu testul papainat, administrarea numai a fracţiunii din sânge necesară şi evitarea acelora inutile, scad riscurile dar nu le înlătură complet.

Multe din aceste riscuri au fost categorisite drept *„reacţii posttransfuzionale”* însă complexitatea acestora şi faptul că nu toate pot fi prevenite a făcut mai util termenul de *„accidente posttransfuzionale”*.

Clasificarea efectelor adverse transfuzionale:

Accidente imediate:

- Efecte adverse de natură imunologică;
- Hemoliza acută;
- Reacţii febrile nehemolitice;
- Şocul anafilactic;
- Urticaria;
- Edemul pulmonar;
- Efecte adverse de natură neimunologică;
- Febră intensă asociată cu şoc de cauză bacteriană;
- Congestie cardiacă prin supraîncărcare de volum;
- Hemoliză de cauză neimunologică cauzată de distrucţia mecanică a eritrocitelor (prin congelare sau supraîncălzire) sau de amestecul de soluţii neizotone cu masa eritrocitară în timpul transfuziei.

Accidente tardive:

- Imunologice:
- Hemoliza întârziată prin reacţie anamnestică a anticorpilor la antigenele hematiilor transfuzate;
- Efectul de „grefă contra gazdă” prin intermediul limfocitelor transfuzate;
- Purpura posttransfuzională prin producerea de anticorpi antiplachetari;
- Aloimunizarea faţă de anticorpii celulelor transfuzate sau faţă de proteinele plasmatice ale donatorului.
- Neimunologice:
- Supraîncărcare cu fier la politransfuzaţi;
- Hepatita Non-A-Non-B-Non-C;
- SIDA;
- Infecţii cu protozoare: malaria, babesioza.

Tocmai pentru a reduce cât mai mult posibil riscurile transfuziei, la nivel mondial s-a introdus un sistem de supraveghere şi alertă a traseului sângelui, pe tot parcursul său de la donator la primitor, numit hemovigilenţa.

Rolul sistemului de hemovigilenţă este de a semnala, înregistra şi analiza efectele secundare, neaşteptate şi nedorite ale transfuziei de sânge, de a remedia cazurile şi de a institui măsuri preventive.

În scopul de a realiza hemovigilenţa, la nivelul fiecărei unităţi sanitare unde se prescrie transfuzie de sânge se iau următoarele măsuri:

- Colectarea şi păstrarea fiecărei unităţi de produs sanguin labil (PSL) transfuzate;
- Identificarea unităţii preparate după codificări adoptate de către CTS-ul distribuitor;
- Identificarea CTS care a preparat produsul;
- Modul de transport şi de conservare a PSL, identificarea celui care a recomandat transfuzia şi a persoanei care a administrat transfuzia;
- Identificarea primitorului, condiţiile în care s-a efectuat transfuzia;

• Felul efectului neaşteptat sau nedorit corelat sau susceptibil a fi corelat de administrarea PSL;

• Examenele pretransfuzionale şi/sau posttransfuzionale practicate la pacient.

În fiecare unitate spitalicească există un responsabil cu hemovigilenţa care se ocupă cu:

- Semnalarea oricărui efect secundar, datorat sau bănuit a fi datorat administrării unui PSL;
- Colectarea informaţiilor referitoare la transfuzia incriminată;
- Comunicarea către CTS distribuitor a informaţiilor;
- Comunicarea către Comisia Naţională de Hemovigilenţă a datelor de mai sus.

Pentru colectarea, analizarea şi centralizarea datelor se folosesc formulare tip standardizate, care conţin toate datele la care trebuie să facă referirea responsabilul cu hemovigilenţa din spital.

În acest scop există şi la noi în ţară formulare tipizate pentru:

- cererea de sânge,
- ancheta privitoare la incidentele transfuzionale,
- diagnosticul incidentului transfuzional,
- fişa de raportare a incidentului transfuzional.

Toate aceste date trebuie notate, raportate şi centralizate, deoarece astfel exista un control permanent al accidentelor posttransfuzionale şi se pot lua măsurile necesare pentru a reduce numărul acestora. Este necesar deci, a se introduce şi la noi în ţară un sistem informatic performant, care să poată face – printre altele – centralizarea şi semnalizarea tuturor accidentelor transfuzionale.

ALTERNATIVE ALE TRANSFUZIEI DE SÂNGE

Principala terapie în socul pos-themoragic o reprezintă transfuzia de sânge, în anumite situaţii clinice în tratamentul socului pot fi folosite soluţii care să înlocuiască volumetric sângele pierdut.

Acestea sunt reprezentate de: substituenţii naturali (plasma umană, derivate din sânge şi albumina umană), soluţii necoloidale (cristaloide), soluţii artificiale coloidale (substituenţi de volum sanguin, plasmaexpander).

Ultimul termen semnifica în plus fata de ceilalţi ca soluţia determina un efect de volum circulant ce întrece cantitatea administrata prin absorbţia în patul vascular a unei cantităţi de apa în plus din ţesuturi.

Gruber în 1969 defineşte criteriile generale pentru o soluţie coloidala :

- GM suficienta pentru a exercita un efect coloid –osmotic util.
- presiune coloid-osmotica şi viscozitate asemănătoare plasmei (23-28 mmHg).
- lipsa toxicităţii la eliminare şi metabolizare.
- persistenta în circulaţie un timp suficient de lung.
- lipsa reacţiilor pirogene sau alergice.
- posibilitatea sterilizării fără să se degradeze.
- posibilitatea conservării timp îndelungat.
- preţ de cost scăzut.
- administrarea să nu producă coagulopatie, hemoliza, tromboza şi să nu interfereze cu determinarea grupului sanguin sau a compatibilităţii directe.

Cerinţe suplimentare au fost formulate de Consiliul naţional al cercetării din SUA :

- presiune osmotica egala cu a plasmei, dar să se poată folosi în dilutii mai mari sau mai mici,
- după administrare i.v. să fie reţinute cel puţin 6 ore în proporţie de minim 50%,
- să nu diminueze coagulabilitatea sângelui în cantităţile obişnuite folosite în transfuzie,
- să nu provoace aglutinarea sau liza eritrocitelor şi să nu afecteze în mod serios grupele sanguine,
- să nu influenţeze notabil capacitatea de rezistenta la infecţii, hematopoieza sau proteinogeneza,
- să nu afecteze în doze terapeutice funcţia renala, debitul cardiac şi să nu creeze acidoza metabolică

Dezideratele care se cer de la substituenţii volemici sunt:
- compatibilitate bună cu componentele plasmei
- lipsă de toxicitate
- lipsă de antigenitate
- eliminare pe cale renală, dar suficient de lentă pentru a realiza efectul volemic
- realizarea unui efect oncotic – capacitatea de a reţine o cantitate de apă pentru fiecare gram de substanţă
- efect redus de creştere a vâscozităţii sanguine.

Alternativele transfuziei de sânge disponibile sunt :

I. Soluţiile cristaloide (micromoleculare)

Soluţiile cristaloide folosite în terapia de reechilibrare volemică se clasifică în funcţie de osmolalitate în :
- isoosmolale = osmolalitate egală cu a lichidului extracelular (glucoza 5%; serul fiziologic; Ringer lactat)
- hipoosmolala (clorura de sodiu 0,45%)
- soluţii hipeorsmolale (glucoza 10% şi 20%, clorura de sodiu 3% şi 7,5%)

Rolul acestor soluţii este în primul rând de aport hidrocaloric bazal, indicat în terapia stărilor de deshidratare; adăugarea de electroliţi în aceste soluţii are ca scop corectarea diselectrolitemiilor. Eficienta acestor soluţii în corectarea deficitelor volemice este satisfăcătoare pentru înlocuirea unor pierderi de sânge de până la 500 ml. Volumul pentru compensarea acestei pierderi de sânge va fi de 2,3 l ser fiziologic sau Ringer.

Soluţiile hiperosmolale au efect iritant asupra endovenei, determinând flebite chimice. Efectul volemic al acestora se datorează deshidratării extracelulare cu atragerea apei în spaţiul intravascular şi interstiţial, principalul dezavantaj constand în pericolul hipernatremiei (Na plasmatic >170 mEq/l duce la deshidratare cerebrală extremă şi deces). Soluţiile saline hipertone au acţiune benefică prin efectul inotrop pozitiv şi vasodilatator periferic.

Soluţiile de glucoză pe lângă efectul volemic induc hiperglicemie, iar prin metabolizarea glucozei un aport de apă liberă.

Expandarea volemică se calculează după formula:

$$\text{Creşterea volumului plasmatic} = \frac{\text{Volum infuzat x Volum plasmatic}}{\text{Volum de distribuţie}}$$

Deoarece volumul de distribuţie al apei libere este egal cu volumul apei totale a organismului, rezultă:

$$\text{Creşterea volumului plasmatic (în litri)} = \frac{\text{Volumul infuzat x 3}}{\text{0,6 X Greutatea corporală}}$$

Bolnavul critic necesită administrarea de lichide volemice pentru asigurarea unui raport optim între compartimentele lichidiene intravascular, interstiţial şi intracelular ale organismului.

Soluţiile saline (ser fiziologic) şi Ringer lactat (Hartmann) sunt cele mai folosite. Acestea conţin o cantitate de clorură de sodiu similară cu cea a plasmei, traversează membrana capilară, se distribuie rapid în compartimentul extracelular; un sfert din soluţie rămâne în compartimentul vascular; se administrează de cel puţin 3 ori mai mult decât volumul pierdut. Soluţiile saline sunt bine tolerate.

În acest sens se poate face :

- o terapie volemică de menţinere pentru a acoperi pierderile hidro-electrolitice obligatorii.

- o terapie de înlocuire pentru a corecta deficitele şi pierderile anormale.

Pentru o utilizare corectă a acestor soluţii este necesar să cunoaştem tipurile de lichide volemice, distribuţia lor în cele trei compartimente lichidiene ale organismului după administrarea i.v., particularităţile de eliminare şi efectele nedorite.

Valorile medii ale apei totale din greutatea corporală funcţie de sex , vârsta şi distribuţie între cele trei compartimente este figurată în tabelul de mai jos:

Spaţiu lichidian	**Adulţi**		**Copii**
	Femei	Bărbaţi	
1.compartiment intracelular	60%	54%	56%
2.compartiment extracelular	20%	18%	27%
a) intravascular	5%	4%	5%
b) interstiţial	15%	14%	22%

Osmolalitatea în cele trei compartimente lichidiene ale organismului este de aproximativ 300 mOsm/l, cu obiecţia că osmolalitatea plasmatică este cu 1,3 mOsm/l mai mare decât cea a lichidului interstiţial şi intracelular. Această diferenţă este dată de proteinele plasmatice care menţin în capilare o presiune osmotică cu 23 mmHg mai mare decât în interstiţiu.

Soluţiile volemice se clasifică în doua grupe în funcţie de calităţile moleculare ale solviţilor:

- cristaloide (conţin subst. micromoleculare ce difuzează liber prin membrana capilară).
- coloide (conţin substanţe macromoleculare ce nu traversează membrana capilară).

II. Substituenţi sintetici coloidali de volum sanguin (dextranii, gelatinele, amidonul) – conţin substanţe macromoleculare ce nu traversează membrana capilară şi vor produce predominant expansiunea volumului plasmatic.

Acestea includ hidroxyethil amidonul, gelatinele, dextranii; persista mai mult în compartimentul vascular decât soluţiile cristaloide, au proprietăţi asemănătoare proteinelor, menţin presiunea coloid-osmotică a sângelui, necesită volume mai mici de perfuzat, aproximativ egale cu volumul sanguin pierdut.

Toate aceste substanţe sunt substituiente de volum, în schimb nu îmbunătăţesc capacitatea de transport a oxigenului şi pot produce coagulopatie de diluţie.

Dextranii – sunt cei mai des folosiţi coloizi artificiali.

Sunt polizaharide produse prin fermentarea zaharozei de către bacteria Leuconostoc mezenteroides B512 pe placi de agar zaharoză, apoi hidrolizată şi fracţionată în oligozaharide cu diferite greutăţi moleculare.

În clinică se utilizează Dextran 70 (greutatea moleculara medie 70.000) şi Dextranul 40 (GM medie 40.000) în ser fiziologic sau glucoză 5%.

Dextranul 70 (Macrodex) prin efectul sau antitrombotic are ca principală indicaţie socul hipovolemic şi profilaxia tromboembolismului pulmonar.

Timpul de înjumătăţire intravascular este de circa 6 ore. Dextranii sunt metabolizaţi hepatic şi excretaţi renal.

Dextranul poate da reacţii alergice ce pot fi prevenite prin injectarea de Dextran-haptena.

Dextranul 40 (Rheomacrodex) – produce iniţial o expandare volemică mai mare decât Dextranul 70 datorita presiunii coloidosmotice mai mari, cu efect asupra volemiei mai scurt, timpul de înjumătăţire intravascular fiind de aproximativ 2 ore.

Proprietăţile anti-sludging (dezagregare hematică şi scade adezivitatea plachetară) îl fac util în tulburările circulatorii periferice prin îmbunătăţirea fluxului sanguin după operaţiile vasculare şi prevenirea trombozelor venoase profunde .

Poate induce formarea de anticorpi antidextran.

Haemacelul – este o soluţie de 3,5% molecule de gelatină (GM 35.000) legate prin punţi ureice, preparate prin hidroliza colagenului animal.

Este metabolizat hepatic şi excretat renal.

Are timpul de înjumătăţire intravascular de circa 3 ore, este stabil cu timp de conservare 8 ani la 25 C.

Are aceeaşi osmolalitate ca plasma, complicaţiile hemoragice fiind mai reduse decât ale celorlalţi substituenţi plasmatici, în schimb reacţiile alergice prin efect histamino-eliberator asupra mastocitelor sunt mai frecvente.

În afara socului hipovolemic poate fi folosit şi ca transportor pentru insulină în cazul administrării i.v.,minimizând aderenţa insulinei pe pereţii pungii de plastic sau ai flaconului de sticlă, asigurând efectul scontat.

Hidroxietilamidonul (HAES) – este o soluţie 6% sau 10% de amidon produs prin hidroliza porumbului şi ataşarea de unităţi hidroxietil la 60 % dintre moleculele de glucoză.

Eficienta terapeutică este similară cu a Dextranului 70 şi la fel ca Dextranul, poate da erori ale testelor de grup sanguin şi de compatibilitate directă, precum şi coagulopatie.

Reacţiile alergice prin activarea complementului apar mai rar comparativ cu celelalte soluţii coloide.

Timpul de înjumătăţire intravascular este de circa 6 ore.

Dezavantajul folosirii HAES-ului estereprezentat de blocarea sistemului histocitar.

Indicaţiile terapeutice ale coloizilor sintetici :

- socul hipovolemic
- stabilizarea circulaţiei
- compensarea perioperatorie a pierderilor de sânge şi plasmă
- circulaţia extracorporeală
- arsuri
- traumatisme
- sepsis

Reacţii adverse după administrarea de coloizi plasmatici:

- reacţii anafilactoide (incidenta între 0,0014% şi 0,0066%)
- dextranii cu GM>50 000 sunt filtraţi de glomeruli, dar nu sunt reabsorbiţi în tubulii renali. În stările de deshidratare, administraţi în exces, pot produce oligurie şi anurie grăbind instalarea unei insuficienţe renale.
- gelatinele sunt filtrate de glomeruli şi excretate în cea mai mare parte de rinichi, favorizând diureza.
- dextranii au acţiune nefrotoxică crescută în prezenta aminoglicozidelor.
- gelatinele reduc acţiunea penicilinelor asupra Staphylococcus aureus.
- dextranii sunt incompatibili cu : acidul aminocaproic, acidul ascorbic, vitamina K, ampicilina, clorpromazina, tetraciclinele, prometazina, barbituricile, streptokinaza

Stabilitatea înlocuitorilor coloidali de plasmă

Dextranul 40 şi 70

Soluţiile de dextrani se administrează doar dacă sunt limpezi. În condiţiile în care în soluţie apar flocoane, acestea pot fi dizolvate prin încălzirea soluţiei în baie de apă la 100˚ C până la clarificarea ei, sau în autoclav la 110˚ C timp de 15 min. La temperatura de 25˚ C dextranii pot fi păstraţi 10 ani. Congelarea şi lumina nu influenţează stabilitatea soluţiilor

Hidroxietilamidonul

Soluţiile pot fi conservate la temperaturi < 40˚ C, dar îngheţarea trebuie evitată, altfel soluţiile îşi modifică culoarea, devin brun închis şi opalescente nemaiputând fi utilizabile. Flacoanele din care soluţiile au fost utilizate parţial nu se mai refolosesc.

Gelatinele (plasmagel, haemaccel)

Soluţiile de gelatină fluidă modificată (plasmagelul) suferă o gelificare prin creşterea vâscozităţii la scăderea temperaturii de conservare < 5˚ C.Fenomenul este reversibil prin încălzire, fără a se produce alterarea soluţiei.

Soluţiile de poligelina (haemaccel) trebuie păstrate la o temp. de <25˚ C. Gelificarea se produce la temperaturi < 3˚ C. Soluţiile pot fi utilizate după îngheţare urmată de dezgheţare, deoarece nu îsi modifică proprietăţile fizico-chimice. Păstrat la temperaturi de > 25˚ C termenul de valabilitate se reduce cu 2 ani.

III. Factorii de creştere ai numărului de globule roşii

Factorii de creştere naturali ce stimulează hematopoieza în măduva osoasă (ex.eritropoietina) duc la o creştere a numărului de globule roşii şi implicit a capacităţii de transport a sângelui. Cercetările ştiinţifice au găsit căi de producere a acestor factori pe căi artificiale. Administrarea acestora în locul transfuziei duce în câteva zile la creşterea numărului de globule roşii. Pacienţii care au boli severe ale măduvei nu răspund la administrarea acestor factori de creştere prin creşterea numărului de globule roşii. Există factori de creştere specifici şi pentru celelalte linii celulare sanguine. Granulocitele neutrofile sunt stimulate de G-CSF, filgrasim, neupogen. Granulocitele macrofage sunt stimulate de GM-CSF, sargramostim, leukine. Producţia de globule roşii, aşa cum am arătat, este stimulată de eritropoietina, procrit. Plachetele sanguine sunt stimulate de interleukina –11, oprelvechin, neumega.

IV. Substituenţii de sânge

Desi cunoştinţele privind transfuzia de sânge s-au îmbogăţit foarte mult, securitatea administrării sângelui şi produselor de sânge continua să reprezinte un risc.

Acest lucru a permis dezvoltarea cunoştinţelor clinice focalizate în special pe hemoglobină ca transportor de oxigen (hemoglobin -based oxygen carriers solutions = HBOCs) şi o clasă nouă de transportori de oxigen numita perflurochimicals (PFCs).

Inconvenientele pentru HBOCs rămân toxicitatea, timpul de circulaţie scurt şi o relativă presiune oncotică crescută. Cercetările merg pe linia obţinerii unei hemoglobine cât mai pure, fără stroma (stroma-free hemoglobin), cu o moleculă suficient de mare care să prevină diureza osmotică.

Inconvenientele pentru PFCs includ activarea complementului, timp de circulaţie scurt. Cu toate că trialurile clinice arată o capacitate de transport a oxigenului crescută, rolul de transportor temporar de oxigen rămâne încă în studiu.

Aceste două clase de substituenţi de sânge nu refac volumul sanguin. Aceşti substituenţi sunt folosiţi ca terapii temporare la pacienţi care din motive religioase nu accepta transfuzia cu sânge şi derivate din sânge, precum şi la acei pacienţi cu sânge imun, la care găsirea unui sânge compatibil ar putea dura câteva zile.

Emulsiile de fluorocarburi au fost testate clinic în situaţii diverse cum ar fi:

- refuzul transfuziei sanguine;
- anemie postoperatorie;
- hemoragie postpartum;
- inhalare de monoxid de carbon;
- hipoxie cerebrală,

obţinându-se ameliorări clinice. Aceste emulsii de fluorocarburi sunt încă în studiu, în vederea ameliorării efectelor adverse.

Soluţiile de hemoglobina, fiind produse naturale obţinute din sânge uman, au capacitatea de transport a oxigenului şi a bioxidului de carbon, nu formează microagregate, sunt puţin imunogene şi nu pun probleme de compatibilitate. Hemoglobina înalt purificată este obţinută după eliminarea stromei eritrocitare prin etape succesive de precipitare, centrifugare, filtrare şi ultrafiltrare. Aceste soluţii au timpul de înjumătăţire intravascular de 2-4 ore; 35% este excretată în urină, iar restul de 65% este metabolizată la nivelul hepatic, splenic, renal şi medular.

Derivate din sânge

A folosi raţional sângele presupune a avea un diagnostic precis astfel încât pacientul să primească acea fracţiune din sânge care să compenseze deficitul; în felul acesta se evită nu numai risipa, ci şi greşeala terapeutică, pacientul neriscând o imunizare inutila .

A valorifica superior sângele, presupune administrarea de eritrocite în anemii, plachete în trombocitopenii, granulocite în granulocitopenii, plasma urmând a fi folosită în deficite de factori ai coagulării .

Folosirea fracţiunilor celulare de sânge are şi o importantă economică, recomandarea de sânge integral acolo unde nu există o indicaţie precisă presupune lipsa de profesionalism, expunând pacientul la riscuri grave.

Prin fracţionarea sângelui se obţin :

- Derivate sanguine celulare:

1. Concentrate eritrocitare (eritrocite deplasmatizate)- se obţin prin decantarea plasmei după centrifugare.
2. Suspensia deleucocitizata de eritrocite se obţine după spălare cu ser fiziologic şi centrifugare diferenţiată.
3. Concentrate trombocitare- se obtin prin centrifugare la turaţie mică.
4. Concentrate granulocitare- se obţin prin centrifugare la turaţie mică.

- Produse liofilizate:

1. Plasma integrală liofilizată
2. Plasma antihemofilică
3. Fibrinogenul injectabil
4. Trombina
5. Bureţii de fibrină
6. Pelicula de fibrină
7. Crioconcentratul de factor VIII
8. Preparate de albumină umană concentrată

- Albumina umană 5%, 20% şi 25%- este un substituent natural coloid de volum plasmatic, îndeplineşte cele mai multe din dezideratele plasmei umane şi se poate administra indiferent de grupul sanguin al pacientului. Un gram de albumină umană transfuzat va produce o expandare volemică de 12-14 ml.

Se administrează în decurs de cel mult 4 ore de la deschiderea flaconului datorită riscului de contaminare bacteriană.

Soluţiile de albumină umană sunt limpezi şi au culoare galben brună, în timpul conservării putand deveni opalescente. Nu se utilizează soluţii tulburi sau cu sedimente vizibile. Pentru asigurarea stabilităţii soluţiei pe durata conservării se va păstra la întuneric şi la temperaturi mai mici de 37 C, având valabilitate 3-5 ani. Soluţiile condiţionate sub gaz inert îşi menţin stabilitatea 10 ani la temperatura de 2-10 grade C. Soluţiile de albumină nu se congelează, iar după deschidere se utilizează în maxim 4 ore.

Condiţii de păstrare a produselor biologice folosite în tratamentul hemodinamic

Produsele biologice utilizate în tratamentul hemodinamic sunt reprezentate de sânge, plasmă şi derivatele acestora.

Sângele integral poate fi folosit ca atare, dar este mai des utilizat pentru obţinerea de subproduse. Conservarea se face în flacoane de sticlă sau pungi de plastic de la 150 la 450 ml, prevăzute cu tubulatura anexa pentru eşantioane.

Stocarea se face la temperaturi de 4-8 C, la frigider, cu efectuarea controlului riguros din 3 în 3 ore pentru a evita variaţiile de temperatură în afara limitelor admise. Valabilitatea sângelui stocat pe stabilizator glucozo-citrat este de 20-25 zile, iar pe stabilizator citrat simplu de 12 zile. Prin transport valabilitatea se reduce cu 5 zile. Transportul sângelui conservat se efectuează în recipiente izoterme, evitându-se trepidaţiile care pot traumatiza eritrocitele.

Plasma şi derivatele sale:

Plasma integrală obţinută prin decantare se prepară la cerere pentru a se folosi proaspătă în primele 3 ore. Se păstrează la frigider în aceleaşi condiţii ca şi sângele.

Plasma uscată (liofilizată) se conservă 10 ani de la preparare, se păstrează la loc uscat, ferit de lumină şi la temperatura camerei.

Plasma proaspătă congelată se poate păstra 12 luni la temperaturi de –30 C şi la întuneric; transportul se face în recipiente izoterme; după dezgheţare rapidă, dar nu la temperatura mai mare de 37 C, trebuie folosită în maxim 30 min. Prin decongelare lentă la în frigider la 4 C persistă un crioprecipitat insolubil bogat în factor antihemofilic, factor von Willebrand, factor XIII, fibrinogen, fibronectin, etc., util în tulburările de coagulare.

Factorii de coagulare obţinuţi prin fracţionarea plasmei sunt :

- crioprecipitatul
- concentratul de factor VIII
- concentratul de factor IX

Aceste produse au un termen de stabilitate de 2 ani la frigider între 2 C şi 8 C şi la întuneric, iar la temp. camerei < 30 C valabilitatea este de numai 6 luni. După reconstituire produsele sunt stabile timp de 4 ore la temperatura camerei, dar se recomanda utilizarea imediata.

Suspensiile celulare :

1. concentratul eritrocitar :

- masa eritrocitară obţinută prin decantare se conservă la 4 C şi are valabilitate 72 ore
- masa eritrocitară resuspendată este valabilă 14 zile de la preparare daca este conservată la 4 C
- masa eritrocitară spălata trebuie utilizată în primele 10 ore de la preparare
- masa eritrocitară săracă în leucocite prin adăugare de glicerol ca agent stabilizator şi crioprezervare se poate conserva 3 ani.

1. concentratul trombocitar (masa trombocitară) se prepară aseptic din plasmă prin centrifugarea sângelui proaspăt (maxim 6 ore de la recoltare) şi se utilizează în cel mult 24 ore de la preparare, putându-se păstra maximum 48 ore la temperaturi cuprinse între 1C şi 6C.

2. concentratul leucocitar (masa leucocitară) se păstrează în frigider la 4 C şi se utilizează în primele 6 ore de la preparare.

Produsele sanguine iradiate

Sângele total, concentratele leucocitare şi plasma proaspătă congelată se iradiază în scopul inhibării capacităţii de proliferare a limfocitelor viabile. Aceste produse nu devin radioactive, iar condiţiile de conservare, păstrare şi utilizare rămân aceleaşi.

BIBLIOGRAFIE

1. 1.Apăteanu, V. – *Recoltarea, conservarea şi transfuzia de sânge*-Editura Medicală, Bucureşti, 1977

2. Van Aken, W; Genetet, B.- *Transfusion Medicine: a european course on blood transfusion*-Centre National d`Enseignement a Distance, Paris, 1994

3. Murphy, M.F. , Pamphilon, D.H.- *Practical Transfusion Medicine,* Blackwell Science London, 2001

4. Van Aken, W; Genetet, B.- *Transfusion Medicine: a european course on blood transfusion*-Centre National d`Enseignement a Distance, Paris, 1994

5. 5.Over, J. – *Plasma products: what are the perspectives?* în Blood Bankong and Transfusion Medicine Journal of Blood Bank and Transfusion Society of Turkey, volume 1, no 2, October 2003

6. 6.Murphy, M.F. , Pamphilon, D.H.- *Practical Transfusion Medicine,* Blackwell Science London, 2001

7. 9.Sirian, S., Hafner, V., Vlădărenu, F.-*Sistemul de hemovigilenţă*- Securitatea Transfuzională în România anului 2000, INHT,SNTR, octombrie 2000

8. 10.Vlădăreanu, F., Hafner, V.-*Hemovigilenţa-factor primordial de asigurare a securităţii transfuzionale* în Buletin Documentar nr.1, editat de Ministerul Sănătăţii, Academia de Ştiinţe Medicale şi Institutul Naţional de Hematologie, Bucureşti, 1999

9. 11.Council of Europe –*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*; Recommendation N0.R(95)15 10th edition, January 2004, Germany

10. 12.Zanella A. –*TRALI*- Blood Transfusion 3, no.2, April 2005

11. 13.Daniel L.Levin,Frances C.Morriss –*Essentials of Pediatric Intensive Care;*Second Edition,Churchill Livingstone Inc.1997,New York,USA.

12. 14.Mark H.Beers, Robert Berkow –*Manualul Merck de Diagnostic şi Tratament;* Editia XVIII – A, Ed. BIC ALL, 1999: 885-893

XV. INTOXICAŢII ACUTE LA COPIL

C. Iordache, Alina-Costina Luca

DIAGNOSTICUL ÎN INTOXICATIILE ACUTE LA COPIL

ANAMNEZA va căuta să precizeze:

Tipul intoxicaţiei avute: voluntară: în scop de suicid sau într-un şantaj afectiv, tentativă de omucidere; accidentală; iatrogenă;

Natura toxicului: medicamente, substanţe de uz casnic, toxice diverse;

Calea de pătrundere a toxicului în organism: calea respiratorie, calea digestivă, absorbţie cutanată, calea mucoasă, calea parenterală;

Cantitatea de toxic

Durata agresiunii toxice: durata de staţionare în mediul toxic, timpul scurs de la contactul cu toxicul până la primele măsuri.

Debutul şi evoluţia primelor semne şi simptome ale intoxicaţiei

Măsurile de prim ajutor luate şi eficienţa lor.

EXAMENUL CLINIC

Tulburări cardio - vasculare: aritmii, bradicardie, tahicardie, hipotensiune, hipertensiune;

Tulburări neurologice: cefalee, comă, convulsii, ataxie, crampe musculare, delir, rigiditate musculară;

Manifestări respiratorii: halenă, bradipnee, tahipnee.

Manifestări cutanate: alopecie, cianoză, culori diferite, icter, transpiraţii, parestezii, hipotermie, hipertermie.

Manifestări digestive: disfagie, mucoasa buco-faringiană uscată, modificări ale culorii secreţiei bucale, hipersalivaţie, decolorarea gingiilor, greţuri, vărsături, diaree, hemoragii digestive, ulceraţii digestive.

Manifestări renale: oligoanurie, hematurie, modificări ale culorii urinii, glicozurie.

Semne oculare: amauroză, anizocorie, conjuctivită, lăcrimare, hiperemie retiniana, mioză, midriază, nistagmus, ptoză palpebrală, strabism, tulburări de vedere

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Examene toxicologice:

a.- sânge: colinesteraza serică, alcoolemia, alcoolul metilic, carbo-xihemoglobina, medicamente (barbiturice, digitalice, teofilina);

b.- urină: barbituice, benzodiazepine, alcaloizi, fenotiazine, droguri.

Investigaţii de laborator curente:

a.- sânge: uree, glicemie, creatinină, calcemie, parametrii Astrup (sau rezerva alcalină), ionograma sanguină, TGO, TGP, bilirubina, gaze sanguine, amoniemie, acid uric, timp de coagulare;

b.- urină: glucoza, corpi cetonici, mioglobină, cristale de oxalat de Ca.

Alte explorări- examen fund de ochi, puncţie lombară, EKG, EEG, tomografie computerizată cerebrală, arteriografie.

Modificări ale investigaţiilor paraclinice

a.- acidoză metabolică: tetraciclină, salicilaţi, hidrazidă, CO, metanol etanol, fier, etilenglicol, antiinflamatorii nesteroidice, organocloru rate, paraldehidă;

b.- alcaloză respiratorie: salicilaţi, cofeină;

c- hipocalcemie: etilenglicol, fluor, oxalaţi;

d.- hipoglicemie: etanol, hidrazidă, insulina, propranolol;

e.- hiperglicemie: fier, fenotiazine, salicilaţi;

f- alungirea timpului de coagulare: antivitamine K;
g.- oxalat de calciu în urină: etilenglicol;
h.- transaminaze serice crescute: ciuperci, paracetamol;
i.- modificări EKG: extrasistole ventriculare (digitalice, antidepresive, triciclice), supradenivelarea segmentului ST (CO), alungirea intervalului QT cu lărgirea QRS (fenotiazine) alungirea intervalului QT izolat (metanol, etilenglicol, fluor).

TRATAMENTUL GENERAL AL INTOXICATIILOR ACUTE LA COPIL

Îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare:

De la nivelul căilor respiratorii prin:

a.- scoaterea intoxicatului din mediul respectiv;
b.- eliberarea căilor respiratorii prin aspiraţie;
c- administrarea de oxigen umidificat şi încălzit (6-8 1/min);
d.- ventilaţie artificială (la nevoie).

De la nivelul porţii de intrare cutanată prin:

a.- îndepărtarea hainelor şi, eventual, în unele intoxicaţii îndepărtarea
părului prin tundere;
b.- decontaminarea prin spălare abundentă cu apă simplă călduţă sau apă şi săpun timp de cel puţin 10 minute, iar în cazul toxicelor
uleioase îndepărtarea lor cu solvenţi organici;
c.- neutralizarea cu substanţe diferite în funcţie de natura toxicului.

De la nivelul mucoasei conjunctivale prin:

a.- spălare prelungită (15-30'), la presiune mică cu apă simplă sau ser fiziologic;
b.- evitarea aplicăii locale a antidoturilor.

De la nivelul căii parenterale prin:

a.- aplicarea unui garou deasupra locului administrării menţinând
pulsul perceptibil la nivelul arterelor subjacente;
b.- aplicarea unei pungi cu gheaţă la locul injecţiei.

De la nivelul căii digestive îndepărtarea se face prin:

a.- *Emeza:* - reflexă: prin excitarea mecanică (cu degetele II şi III sau cu o simplă spatulă) a zonelor reflexogene din faringe; - farmacologică folosind sirop Ypeca (6-9 luni - 5 ml, 9-12 luni - 10 ml, 1-12 ani - 15 ml, peste 12 ani -30 ml) diluat de 5-10 ori cu apă, suc de fructe; se poate repeta după 20 minute. în spital poate fi folosită apomorfina 0,1 mg/ kgc.i.m. (pericol de depresie respiratorie încât după 10' va fi antagonizat cu nalorfină (naloxone) 0,1 mg/kgc.i.m.). *Riscuri ale metodei:* sincopă vagala şi bronhoaspiraţie. *Contraindicaţii:* intoxicaţie cu alcooli, caustice, antieme-tice, detergenţi, petrol şi derivaţi, organofosforate, cloram-fenicol; de asemenea este contraindicată în comă, convulsii, insuficienţă cardiorespiratorie manifestă sau şoc.

b.- *Lavajul gastric: Indicaţii:* - în primele 4 ore de la ingestie cu excepţia unor substanţe cum ar fi: imipramina, digitalice, barbiturice, fenotiazine, arsen; de asemenea poate fi efectuat mai târziu când stomacul a fost plin în momentul ingestiei toxicului, când i s-au administrat cantităţi mari de lapte sau/şi derivaţi (smântână, frişca) sau unele medicamente (pansamente gastrice sau intestinale).

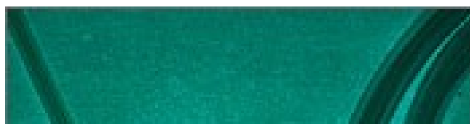
- poate fi practicat în toate intoxicaţiile medicamentoase, dar este deosebit de util în ingestia unor substanţe cu potenţial toxic grav: antidepresoare triciclice, antiaritmice, barbiturice, carbamaţi, teofilină,
clorochină, colchicină;
- este indicat a se repeta lavajul la 12 - 48 ore de la ingestia unor toxice (arsen, imipramina) care după absorbţie sunt resecretate în stomac;
- este indicat a se practica chiar după vărsătură în cazul unor substanţe (metale grele, imipramina, metaldehida) care sunt aderente la mucoasa gastrică;

- de asemenea, poate fi practicat mai târziu când au fost ingerate unele medicamente (anticolinergice) care inhibă motilitatea şi întârzie golirea stomacului.

Contraindicaţii:

- ingestia de substanţe caustice (baze tari, acizi tari, hipoclorit de sodiu, decapanţi, detartranţi);
- ingestia de petrol sau derivaţi şi spumanţi (detergenţi, săpunuri, şampoane);
- comă - se practică în prealabil intubaţie orotraheală cu sondă cu balonaş gonflabil într-un serviciu de terapie intensivă;
- sugari sub vârstă de 6 luni;
- convulsii, intoxicaţii cu stricnina;
- ileus;
- în absenţa reflexului de tuse;
- insuficienţă cardiocirculatorie şi respiratorie.

Materiale necesare



Sondă Faucher

- sondă Faucher (nr 8 sub 2 ani şi nr.12 peste 2 ani), aspirator, sondă de intubaţie, monitor.

Tehnica:

- bolnavul va fi aşezat în decubit lateral stâng cu extremitatea cefalică în poziţie declivă şi cu faţa orientată în jos;
- se măsoară distanţa de la baza nasului până la apendicele xifoid şi se marchează pe sondă;
- se lubrefiază sonda cu apă şi se introduce de preferinţă prin gură;
- se verifică poziţia sondei în stomac şi se aspiră primele cantităţi de conţinut gastric (pentru examen toxicologic)
- lichidul de spălătură introdus (200 ml/kgc repartizată în 10 - 15 pasaje) va fi reprezentat de amestecul în părţi egale de apă cu ser fiziologic sau apă cu NaCl 4g/l;
- apoi se evacuează lichidul din stomac prin sifonaj, aspiraţie sau excitare faringiană;

După efectuarea spălăturii, înainte de a extrage sonda, va fi administrat local un antidot nespecific:

- cărbune activat 15-30 g/doză la copil sau lg/kg doză în intoxicaţiile cu:albastrul de metil, amfetamina, antidepresive triciclice, antimoniu, arsenic, aspirină, atropină, barbiturice, benzodiazepine, beta-blocante, camfor, carbamazepină, clorură de mercur, colchicină, cocaină, digitală, dihidantoină, fenol, fenotiazine, fenolftaleină, fosfor, iod, meprobamat, petrol lampant, opium, oxalaţi, parathion, teofilină; % N-acetil-cisteină (mucomist) în intoxicaţia cu acetaminofen (paracetamol) 140 mg/kgc;

- sulfat de magneziu soluţie 2-5 % 100 - 200 ml în intoxicaţiile cu metale grele (Pb, Ba);
- albastru de Prusia în intoxicaţia cu thaliu;
- tanin în doză de 4 g în intoxicaţiile cu alcaloizi şi metale grele;
- colestiramina (questran) în doza de 1-4 g în intoxicaţiile cu digitalice, teofilină şi antidepresoare triciclice;
- tiosulfat de sodiu (hiposulfene) 2-4 g în intoxicaţia cu hipoclorit de sodiu şi potasiu (apă de Javel) şi permanganatul de potasiu;
- laptele în cazul ingestiei de săruri ale metalelor grele sau alcaloizi;
- albuş de ou crud în intoxicaţiile cu săruri de metale grele sau alcaloizi;
- alcool etilic în intoxicaţia cu alcool metilic, etilen-glicol;
- oţet diluat, suc de citrice sau soluţie de bicarbonat de sodiu în intoxicaţia cu substanţe corozive (imediat după ingestie).

Purgaţia se indică la terminarea lavajului gastric sau în timpul acestuia prin administrare de sulfat de sodiu 2 g/an de vârstă sau sulfat de magneziu 250 mg/kg.c/doză; accelerarea tranzitului intestinal se mai poate face cu manitol 20% (50-100 ml pe sondă sau per os), precum şi cu sorbitol.

ÎNDEPĂRTAREA TOXICULUI DIN CIRCULAŢIE se realizează prin:

- *pe cale respiratorie prin intubaţie orotraheală şi hiperventilaţie pentru toxicele volatile* (alcali, alcooli, benzen, cetone, cloroform, eter, oxid de carbon); se va monitoriza pC02 şi p02 deoarece există riscul de alcaloză.
- *pe cale renală prin diureză osmotică pentru toxicele care au o fixare redusă pe proteinele plasmatice şi tisulare. Diureză osmotică poate fi:*
- a.- *diureză osmotică alcalină* - se perfuzează 4 l/m2 suprafaţă corporală din soluţiile: glucoza 10% (1/3), manitol 10% (1/3) şi NaHC02 14 % (1/3) cu adaos de Na+ 4-5 mEg/kg şi K+ 2-3 mgEq/kg. Este indicată în intoxicaţiile cu aldehide, alcooli, acizi organici (nicotinic, nalidixic), barbiturice, carbamaţi, fenoli, fenotiazine, salicilaţi. Vor fi monitorizate:diureză (2-5ml/kg/oră), ph-ul urinar (între 7-8) şi ionograma sanguină la 12 ore.
- b.- *diureză osmotică neutră* - se perfuzează 4 l/m2 de suprafaţa corporală din soluţie: glucoza 10%, Na+ 4-5 mg/kg şi K+ 2-3 mEq/kg precum şi manitol 10% 2 g/kg/24 ore care va fi administrat spaţiat la interval de 4-6 ore (funcţia renală trebuie să fie normală şi să nu existe şoc car-diogenic). Vor fi monitorizate: diureză orară şi ionograma sanguină la 12 ore. Dacă există un bilanţ (2-5 ml/kg/oră) hidric pozitiv se va administra furosemid în doză de 1-3 mg/kg/c.
- c- *epurarea extrarenală prin dializă peritoneală, hemodializă şi hemo-perfuzie* este indicată în intoxicaţiile grave cu toxice dializabile cum sunt: alcooli (etilic, metilic, etilen-glicol), antibiotice (aminoglico-zide, betalactamine, cefalotină, cloramfenicol, polimixina, tetraciclină), analgezice (aspirina, fenacetina, paracetamol), antidepresoare tri-ciclice (amitriptilină, antideprim), barbiturice (amobarbital, ciclobar-bital, fenobarbital, pentobarbital, secobarbital), halogeni (bromuri, cloruri, fluoruri, ioduri), metale grele (Ca, Fe, Pb, Stronţiu), tranchilizante şi sedative (cloralhidrat, codeină, difenilhidatoină, heroină, litiu, meprobamat, paraldehidă), toxice diverse (anilină, acid boric, atropină, clorat de Na şi K, ciclofosfamidă, chinină, digoxină, metotrexat, tiocianat).
- d.- *exanguinotransfuzia* este indicată în intoxicaţiile în care toxicul rămâne legat de eritrocite (oxid de carbon) care produc hemoliză (benzen, naftalină, veninuri) sau care produc methemoglobină (anilină, bromaţi, cloraţi, nitraţi, nitriţi).

Intoxicatia acuta cu barbiturice

După durata de acţiune sunt:

- barbiturice cu durată lungă de acţiune (8-12 ore): fenobarbital, gardenal, luminai, alobarbital, barbital, veronal, mefobarbital
- barbiturice cu durată medie de acţiune (4-8 ore): amobarbital, amital, dormitai, aprobarbital, bralobarbital, butalbarbital

- barbiturice cu durată scurtă de acţiune (3-4 ore): ciclobarbital, hepta-barbital, hexobarbital (evipan), pentobarbital, secobarbital (seconal), tiopental (pentothal)
- barbiturice cu durată foarte scurtă de acţiune (30 minute - 2 ore): tialbarbital, tipental.

Fiziopatologie

- Barbituricele se absorb la nivelul tubului. Dozele mari ingerate (cum este în cazul intoxicaţiilor) reduc peristaltismul intestinal încât evoluţia comei este „în doi timpi" cu ieşirea din comă şi apoi reintrarea în comă în special când evacuarea tubului digestiv nu a fost efectuată. Ele se fixează în ţesutul nervos şi grăsos de unde difuzează redistribuindu-se în alte organe şi ţesuturi atingând concentraţiile cele mai mari în ficat, rinichi, creier etc. Eliminarea se face pe cale renală prin filtrare glomerulară şi reabsorbţie tubulară, cantităţi mici se elimină prin materii fecale şi secreţii.

Tabloul clinic

- Variază în funcţie de tipul de barbituric, doza ingerată, vârsta bolnavului şi asocierea cu alte medicamente sau substanţe.
- Primele manifestări debutează în 10-60 minute constând din: mers ebrios, disartrie, vertij, cefalee, vorbire incoerentă (beţie barbiturică) la care se asociază lipotimii, somnolenţă progresivă până la comă.

Barbituricele produc:

***Depresia* sistemului nervos central**

Depresia asupra centrilor

Acţiunea toxicului pe centrii vasomotori şi pe musculatura netedă vasculară

Acţiunea toxicului asupra centrilor termo-regulatori

în intoxicaţia barbiturică gravă apar leziuni cutanate uneori necroză musculară (rabdo-mioliză).

Alte manifestări: renale, infecţioase severe, hepatice.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu:

- hipoglicemia;
- coma de altă etiologie;
- accidentul vascular cerebral.

Tratament

1.- Menţinerea funcţiilor vitale: asigurarea permeabilităţii căilor aeriene, oxigenoterapie, perfuzie endovenoasă pentru terapia şocului.

2.- Diureză osmotică alcalină (prin perfuzii cu NaCO.3) şi forţarea diurezei cu furosemid şi manitol.

3.- Expansiunea volemică şi mai rar medicaţia presoare normalizează valorile tensiunii arteriale.

4.- Dacă starea de conştientă este încă păstrată este necesară spălătura gastrică cu cantităţi mari de apă şi administrarea de cărbune activat (în comă bolnavul se intubează în prealabil cu sondă cu balonaş gonflabil şi apoi se practică spălătura gastrică).

5.- Combaterea hipotermiei cu perna electrică sau sticle calde.

6.- Antibiotice pentru profilaxia complicaţiilor infecţioase.

INTOXICATIA ACUTA CU HIPNOTICE ŞI TRANCHILIZANTE

1.-NITRAZEPAMUL

- Este derivat de benzodiazepină, hipnotic şi miorelaxant ce asigură un somn asemănător celui fiziologic care durează 6-8 ore iar timpul de înjumătăţire este de 26 ore.
- Este bine suportat şi rar determină dependenţă.

2.- DIAZEPAMUL (Valium, Seduxen)

- Este un tranchilizant din grupa benzodiazepinelor, miorelaxant, anticonvulsivant.

Fiziopatologie

- Se absoarbe la nivelul tubului digestiv, realizează nivel plasmatic maxim la o oră de la administrarea orală, la 15 - 20 minute de la administrare intramusculară şi rapid atunci când se administrează intravenos.

▪ Durata de acţiune este de 3 ore iar timpul de înjumătăţire este de 20 -70 ore. Este metabolizat în ficat, iar o parte este excretat în bilă şi apoi reabsorbit, ceea ce realizează o creştere a concentraţiei plasmatice la 6 - 12 ore de la administare.

Tablou clinic

▪ In funcţie de doză şi cale de administrare diazepamul produce:

▪ 1.- depresia sistemului nervos central cu: vertij, disartrie, ataxie, somnolenţă, iar la doze mari comă;

▪ 2.- depresia respiratorie este manifestată prin bradipnee, iar când se injectează prea rapid şi în doze mari, mai ales la prematur, sugar şi copil mic, poate produce şi apnee;

▪ 3.- leziunile cutanate (flictene) se întâlnesc mai rar;

▪ 4.- alte manifestări sunt: hipotensiunea arterială, tulburările gastrointestinale, iar uneori agitaţie psihomotorie, labilitate emoţională, halucinaţii vizuale şi auditive (rare la copil).

Diagnostic diferenţial:

▪ - hipoglicemie;

▪ - accident vascular cerebral;

▪ - comă de altă etiologic

Tratament

▪ dacă ingestia este recentă şi conştienta este păstrată se practică spălătura gastrică şi se administrează cărbune activat;

▪ hipotensiunea arterială se corectează prin administrarea de fluide intravenos şi medicaţie presoare (norepinefrină sau metaraminol);

▪ pentru a combate manifestările anticolinergice se foloseşte fizostigmina;

▪ depresia respiratorie şi coma sunt reversibile cu ***antidotul*** - flumazenil 0,2 mg în 30 secunde dacă nu reacţionează favorabil apoi 0,3 mg la 30 secunde iar în caz că nu răspunde nici în acest caz se administrează în doză de 0,5 mg în 30 secunde ajungându-se într-un minut la o doză totală de 3mg. Durata efectului este de 1-4 ore;

▪ diureza forţată este inficace datorită fixării rapide tisulare a diazepamului;

▪ monitorizare: EKG, puls, tensiune arterială şi saturaţia în oxigen.

INTOXICATIA ACUTA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

▪ Antidepresivele triciclice sunt medicamente folosite în psihoze; la copii se utilizează în special în terapia enurezisului.

▪ Mai folosite la noi sunt: imipramina (imipramină sau antideprim, tofranil), amitriptilină (terepin).

Farmacocinetică

▪ Absorbţia digestivă este lentă şi progresivă pe de o parte pentru că fiind baze slabe sunt ionizate în stomac, iar pe de altă parte datorită acţiunii lor anticolinergice care inhibă peristaltismul. Deci spălătura gastrică poate fi practicată şi după 6 ore de la ingestie.

▪ După absorbţie medicamentele sunt fixate rapid în cantităţi mari în ţesuturi (miocard, creier, plămân, ficat, splină etc) în timp ce în plasmă concentraţiile sunt inferioare, de unde şi ineficacitatea metodelor de epurare renală. Metabolizarea are loc la nivelul microzomilor hepatici iar eliminarea este urinară.

▪ Produşii de metabolizare sunt eliminaţi prin bilă în tubul digestiv de unde sunt reabsorbiţi şi după acest circuit enterohepatic sunt excretaţi prin rinichi. La un pH acid al urinei se ionizează şi se elimină iar la un pH alcalin nu sunt disociaţi şi suferă un proces de reabsorbţie.

▪ Concentraţia serică maximă este la 2-3 ore de la ingestie iar timpul de înjumătăţire este de peste 20 ore.

▪ Semnele de intoxicaţie severă încep la doze de 20 mg/kg.c, doza minimă letală fiind de aproximativ 32 mg/kg.c.

▪ Imipramina se excretă şi prin laptele matern, de asemenea poate traversa bariera placentară.

Tablou clinic

- Manifestările clinice debutează la 4-6 ore de la ingestie şi se traduc prin:
  1**.- *sindromul anticolinergic*** precoce caracterizat prin:
- - uscăciunea gurii, facies vultuos;
- - vorbire nesigură şi sacadată, tremurături ale extremităţilor, agitaţie, delir;
- - transpiraţii profuze, hipertermie;
- - midriază bilaterală, tulburări de acomodare, diplopie;
- - retenţie de urină;
- - constipaţie;
- - icter colestatic

*2.- **sindromul cardiovascular*** antrenează moartea la un număr important de cazuri. Manifestările cardiovasculare sunt independente de cele neuropsihice, apar mai târziu decât acestea şi persistă timp de câteva zile.

- Sindromul cardiovascular se realizează prin efectele lor anticolinergice precum şi prin blocarea recaptării de noradrenalină şi prin efecte direct chinidin-like. Aceste manifestări constau din:
- - tahicardie sinusală;
- hipertensiune arterială prin creşterea debitului cardiac;
- tardiv apare hipotensiunea ortostatică (de mare gravitate);
- insuficienţa cardiacă congestivă;
- tulburări de conducere: blocuri atrioventriculare, aritmii ventriculare prin mecanism de reintrare, bradicardie (apare tardiv, are semnificaţie gravă).
- efectul chinidin-like este cel mai sever şi include prelunigrea QT şi PR, creşterea QRS, tulburări ale segmentului ST-T
- tulburări de ritm: extrasistole ventriculare plurifocale, tahicardie ventriculară, fibrilaţie, flutter, stop cardiac

3.- ***sindromul neurologic*** caracterizat prin:

- - agitaţie psiho-motorie, cefalee, oboseală;
- - convulsii tonico-clonice generalizate până la stare de rău convulsiv;
- - halucinaţii, disartrie (voce explozivă), delir, comă;
- - sindrom piramidal (hipertonie, hiperreflexie osteotendinoasă şi Babinski pozitiv);
- - sindrom extrapiramidal care nu răspunde la terapia cu romparkin.

4.- Manifestări respiratorii datorate depresiei respiratorii moderate;

5.- Tulburări acido-bazice: iniţial acidoză respiratorie apoi metabolică-agravează tulburările cardiace;

6.- Alte manifestări: hipoglicemie, granulocitopenie, acetonemie, flictene în punctele de compresie.

Diagnostic diferenţial

- intoxicaţii cu: litiu, IMAO, fenotiazine, digitală, betablocante,
- chinidină;
- intoxicaţii cu procainamidă, cofeină, cloralhidrat;
- hipoglicemie;
- comă de altă etiologie;
- accident vascular cerebral;

Tratament

1.- Evacuarea toxicului ingerat prin spălătură gastrică, chiar la peste 12-24 ore de la ingestie, folosind cantităţi mari de apă până când reacţia cu bicromat de K nu mai evidenţiază prezenţa toxicului în lichidul de spălătură (virajul spre coloraţie
verde).

2.- Administrarea de cărbune activat în doze de 0,5 g/kg.c. la 4 ore interval în primele 24 ore; la comatos spălătura gastrică se practică după intubaţia traheală prealabilă cu sondă cu balonaş gonflabil.

3.- Aspiraţia continuă de bilă pentru a scade ciclul enteroheptic al toxicului;

4.- Administrarea de purgative saline sau manitol în 4 prize/zi;

5.- Diureza osmotică nu este atât de eficientă datorită fixării toxicului pe proteinele plasmatice;

7.- Tulburările de conducere pot beneficia de Na HC03 1-2 mEq/kg.c/doză repetat sau lactat de Na molar pentru menţinerea unui pH sanguin între 7,45 - 7,50 (concomitent administrare de KC1 pentru prevenirea hipokaliemiei);

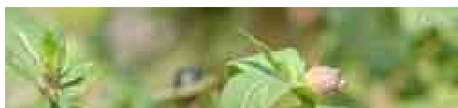
8.- Tulburările de ritm ventricular beneficiază de fenitoin i.v. 10-15 mg/kg.c administrat lent în doză de 0,5 mg/kg/min., pentru ca după un start să se repete o doză de 2 mg/kg.c. la fiecare 8-12 ore, propranolol i.v. 0,05- 0,1 mg/kg.c. în torsada vârfurilor şi de elecţie: lidocaină i.v. 1 mg/kg.c/doză - în artimiile ventriculare (extrasistole, tahicardie);

9.- în convulsii poate fi administrat diazepam în dozele uzuale;

10.- Hipotensiunea arterială beneficiază de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică (sub controlul PVC);

INTOXICATIA ACUTA CU ANTICOLINERGICE

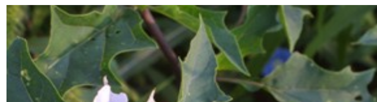
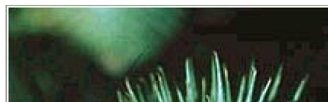
- Sistemul colinergic cuprinde acei neuroni care eliberează acetilcolina ca mediator. Receptorii colinergici sunt: muscarinici şi nicotici.
- Atropină şi toate substanţele M colinolitice acţionează prin ***blocarea receptorilor muscarinici*** de la nivelul membranei postsinaptice; prin acest blocaj se realizează efecte la diferite nivele: sistem nervos periferic, sistem nervos central precum şi la alte sisteme şi organe.
- Sursele de anticolinergice sunt reprezentate de medicamente: atropină, scopo-lamină, homatropină, antiparkinsoniene (Romparkin), antihistaminice (Benadryl), antispastice (propantelină), antidepresive triciclice (amitriptilină), fenotiazine (tiorida-zin etc); de asemenea sursele de intoxicaţii grave pot fi şi plante conţinând substanţe anticolinergice: stramonium (laur), hyosciamus niger (măselariţă), atropa beladona (mătrăguna) etc.



Atropa belladona



Hyosciamus niger

Stramonium

Tabloul clinic al intoxicaţiei cu anticolinergice se instalează la scurt timp după ingestie şi constă din:

- - semne periferice
- - semne centrale

Tratament

- - spălătură gastrică cu administrarea de cărbune activat chiar la peste 12 ore de la ingestia toxicului deoarece acesta prelungeşte evacuarea;
- - reechilibrare hidroelectrolitică;
- - combaterea febrei;
- - antidotul (influenţează doar efectele periferice şi nu pe cele centrale) este fizostigmina în doză de 0,02 - 0,06 mg/kg.c. intravenos lent (1-2 minue), readministrându-se la 5 minute doze identice până la doza totală de 2 mg; o altă doză va fi administrată după 20 minute, repetată tot la 20 minute până la doza totală de 4 mg; se mai poate apoi repeta numai dacă reapar manifestările clinice. Reacţii adverse ale fizostigminei: iritabilitate, hipersalivaţie, diaree, bronhospasm (contraindicat la asmatici), bradicardie (contraindicată în blocuri atrioventriculare). Se mai poate administra prostigmină (miostin) 1-4 mg.i.v repetată până la apariţia semnelor muscarinice.
- - tratarea convulsiilor (diazepam 0,2 - 0,3 mg/kg/ doză i.v. urmat de fenobarbital, şi pilocarpină0,10 mg/kg i.v. în administrare unică);
- - tratamentul tahiaritmiilor ventriculare cu xilină, fenitoin sau propranolol;
- - dializa este ineficientă.

INTOXICATIA CU FENOTIAZINE

- Fenotiazinele au acţiuni antipsihotice, antiemetice, sedative, antispastice antihipertensive, hipotermizante şi antihistaminice.
- Medicamentele principale cuprinse în această clasă sunt: Clorpromazina (Largactyl, Plegomazin, Clordelazin), Prometazina (Romergan), Levomepro-mazina (Levomepromazina, Nozinan), Propericiazina (Neuleptil).

Fiziopatologie

- Fenotiazinele sunt rapid absorbite (30-60 minute) după ingestie sau după administrare parenterală (cu excepţia căii subcutanate) apoi se leagă energic de proteinele plasmatice, se acumulează în ţesutul adipos şi în alte ţesuturi bogate în lichide (creier, plămân, ficat, splină, suprarenale). Sunt metabolizate în ficat şi mulţi dintre metaboliţi sunt activi. Eliminarea se face prin urină şi materii fecale timp îndelungat.

Tablou clinic

Cuprinde 3 categorii principale de manifestări:

1.- *manifestări neurologice*: agitaţie, stare confuzionaşă, delir, comă agitată, sindrom extrapiramidal;

2.- manifestări cardio-circulatoriihipotensiune arterială, colaps sau tulburări de ritm cardiac;

3.- ***manifestările respiratori***: respiraţie barbotată, tuse productivă, dispnee până la crize repetate de apnee;

4.- ***alte manifestări*** întâlnite în intoxicaţia cu fenotiazine: fenomene atropinice, icter colestatic, neutropenie, hipoglicemie, hipotermie severă şi mai rar poate apărea ca o complicaţie hipertermia malignă.

Diagnosticul este facilitat de faptul că fenotiazinele din urină se combină cu clorura ferică 10% şi dau o coloraţie brun-purpurie.

Tratamentul

1.- spălătură gastrică chiar la peste 6 ore de la ingestie (deoarece fenotiazinele întârzie motilitatea şi evacuarea gastrică); la bolnavii în stare de comă spălătură gastrică se practică după prealabila intubaţie traheală cu sondă cu balonaş gonflabil şi după oprirea eventualelor convulsii;

2.- se poate administra cărbune activat şi eventual purgative;

3.- reducerea fenomenelor extrapiramidale prin administrarea de difen-hidramină (Benadryl) în doză de 2 mg/kg/doză administrat intravenos; reapariţia manifestărilor extrapiramidale impune administrarea profilactică timp de 3 zile de difenhidramină 5 mg/kg.c/zi la 6 ore interval;

4.- terapia colapsului circulator cu metaraminol sau noradrenalină în perfuzie intravenoasă;

5.- hipotermia răspunde favorabil la mijloace pasive de încălzire;

6.- terapia insuficienţei respiratorii (intubaţie traheală, aspirarea secreţiilor, ventilaţie asistată, oxigen);

7.- monitorizarea electrocardiografică pentru depistarea şi tratarea eventualelor tulburări de ritm cardiac;

8.- diureza forţată nu este eficace (fenotiazinele circulă în sânge legate de proteinele plasmatice) iar hemodializa este ineficientă (fenotizinele nu traversează membrana de celofan);

9.- terapia hipertermiei maligne prin măsuri fizice hipotermizante, algocalmin i.m., Dantrolene 2,5 mg/kg până la maxim 10 mg/kg i.v. doza de atac fiind urmată de 2, 5 mg/kg la fiecare 6 ore.

INTOXICATIA CU DIGITALICE

- Digitalicele au ca sursă principală următoarele specii de plante: Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Strophantus gratus, Strophantus kombe, Urgineea maritima şi indica.
- Preparatele digitalice includ: Digoxin; Lanatozid C; Digitoxin; Strofantină; Deslanoside; Diglanid etc.
- Doza toxică de digitală este mai mare de 20-50 ori decât doza de întreţinere zilnică şi este de 2-3 g, iar doza letală este de 3-5 g.
- Intoxicaţia cu digitalice apare la doze terapeutice sau la doze toxice (ingerate accidental sau voluntar în scop suicid).

Tabloul clinic al intoxicaţiilor cu digitalice cuprinde:

- manifestări digestive: anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale, constipaţie, sialoree, sughiţ, diaree (pericol de hipopotasemie);
- manifestări neurosenzoriale: discromatopsiei , cefalee, astenie, stare confuzională, halucinaţii, convulsii, comă;
- manifestări cardio-vasculare: blocuri atrioventriculare (gr.I, II, III), disociaţie atrioventriculară, bradicardie sinusală, aritmii extrasistolice atriale (unele blocate) şi ventriculare (frecvent bigeminism) etc

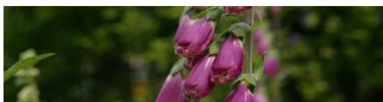
- traseul EKG evidenţiază: scurtarea intervalului QT, subdenivelare ST (aspect "în cupă"), supradenivelarea segmentului terminal al undei T, apariţia undei U şi creşterea amplitudinii acesteia. De asemenea se evidenţiază celelalte tulburări enumerate mai sus.

Tratament

1.- *Profilatic:* - supravegherea clinică şi EKG a copiilor cu tratament digitalic precum şi controlul periodic al nivelului seric al kaliemiei care trebuie menţinut la 5,5 mmol/1.

*2-**în intoxicaţiile acute*** se impune:

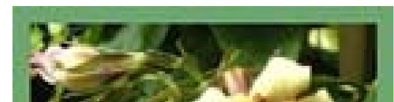
- repaos la pat;
- spălătură gastrică în primele 4 ore de la ingestie cu cărbune activat sau manitol 10%;
- administrarea de colestiramină (Questran) în doze de 2-4 g din 6 în 6 ore care va interfera toxicul ajuns în tubul digestiv, digitalicele având ciclu enterohepatic;
- perfuzie endovenoasă de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică folosind glucoza 5% (atenţie că glucoza hipertonă poate antrena potasiu intracelular producând hipopotasemie extracelulară). Nu vor fi administrate preparate de calciu deoarece acestea cresc toxicitatea miocardică a digitalicelor;
- eficienţa diurezei forţate (cu furosemid şi manitol) precum şi hemodializa şi dializa peritoneală sunt ineficace deoarece digitalicele se fixează rapid pe fibra miocardică şi proteinele plasmatice;



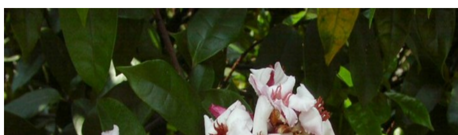
Digitalis purpurea



Digitalis lanata



Strophantus kombe


Strophantus gratus


Urginea maritima

- ca antidot se foloseşte soluţie conţinând anticorpi specifici antidigoxină în doză de 80 mg fragment Fab pentru 1 mg digoxină administrată intravenos, doza putându-se repeta;
- tulburările de excitabilitate necesită: menţinerea unei kaliemii la limita superioară a normalului (folosind glucoza 5% şi clorură de potasiu 74 ‰ în doză de 3-4 ml/kg.c); depresori ai excitabilităţii miocardice (difenilhidantonină 3-5 mg/kg.c i.v. în 5-10 minute repetată la 8 ore cu administrare de fenitoin 3-8 mg/kg.c/24 ore ulterior; propranolol în doză de 0,025 - 1 mg/kg.c. administrat i.v.; procainamidă (pronestil) în doză de 2 mg/kg.c, lent, diluată în glucoza 5%
- tulburările de ritm produse de digitală beneficiază şi de şoc electric;
- tulburările de conducere beneficiază de atropină (0,01 mg/kg.c i.v. sau s.c.) izoprenalina (1-10 µg/kg/min dizolvate în glucoza 5%) precum şi de stimulare endocavitară sub protecţie de betablocante.

INTOXICATIA ACUTA CU ORGANOFOSFORATE

▪ Pesticidele organofosfarate sunt insecticide ce au în comun proprietatea de a inhiba colinesteraza, ducând la acumularea de acetilcolină cu simptomatologia toxică corespunzătoare.

Din punct de vedere clinic principalele clase de substanţe organofosforate sunt:
- fosfaţii halogenaţi;
- fosfaţii amidohalogenaţi (Isoptex, Isopestox);
- ortofosfaţii (Paraoxonul);
- ortotiofosfaţii (Paration);
- ditiofosfaţii (Malation);
- fosfonaţi (Dipterex);
- tiofosfanaţi;
- pirofosfaţii (tetraetilpirofosfatul - TEPP);
- ditionopirofosfaţii (Sulfatep);
- pirofosforamidele (octametilpirofosforamida:OMPA).

Altă clasificare distinge trei categorii de substanţe organofosforate:
- alkil (tio) fosfaţii (paration, demetolul, fosdrimul, malationul, sistox etc)
- alkilpirofosfaţii (TEPP)
- fosforamidele (OMPA)

Căi de pătrundere: mucoasa conjunctivală, respiratorie, tegumente, digestiv, mucoasa genitală

Patogenie

- toxicul prin metabolizare hepatică se transformă în PARAOXON;
- paraoxonul inactivează - acetilcolinesteraza din: hematii, sistem nervos,muşchi şi - colinesteraza din ficat, plasmă;
- prin fosforilare acetilcolinesteraza este inactivată iniţial reversibil şi are loc acumularea de acetilcolină la nivelul:
- sinapselor ganglionare şi postganglionare parasimpatice;
- produce stimulare parasimpatică cu semne muscarinice;
- influenţează sinapsele plăcii motorii (semne nicotinice) şi
- sinapse din SNC (semne nervos-centrale).

Tablou clinic

- Intervalul de latenţă între expunerea la toxic şi debutul semnelor toxice variază în funcţie de calea de pătrundere a toxicului şi doza toxicului de la câteva minute la câteva ore.
- Tabloul clinic a intoxicaţiei cu organofosforate în general şi în mod tipic cu paration cuprinde 3 sindroame:

1.- ***sindromul muscarinic*** (vagomimetic) apare primul şi cuprinde semne ce ţin de stimularea sistemului parasimpatic:

- - semne ce ţin de stimularea sistemului parasimpatic: mioza, diminuarea acuităţii vizuale, tulburări de acomodare, lăcrimare;
- - sialoree abundentă;
- - hipersecreţie bronşică până la aspect de edem pulmonar acut;
- - bronhospasm (care determină dispnee intensă şi cianoză);
- - transpiraţii abundente;
- - vărsături;

Tulburări vegetative:

- - hipertermie;
- - tulburări vasomotorii;
- - hiperpnee.

Forme clinice:

- - uşoară: concentraţia HbCO 10-30%
- - medie : concentraţia HbCO 30-40 %
- - severă: concentraţia HbCO peste 40 %
- - fulgerătoare: în jur de 70 -80 % Hb CO.

Complicaţii mai frecvent întâlnite:

- - bronhopneumonii, tulburări psihice iar după un interval de timp variabil de la câteva zile până la 1 lună poate apare un sindrom postinterval caracterizat prin manifestări psihice şi neurologice cu evoluţie spre comă şi deces. Când evoluţia este favorabilă, vindecarea apare după 2 -3 săptămâni.
- - diaree;
- - colici abdominale, pierderea controlului sfincterian;
- - hipotensiunea arterială, bradicardie, colaps.

2. sindromul nicotinic traduce acumularea de acetilcolină la nivelul joncţiunii neuromusculare. Apar:

- - astenie generală;
- - slăbiciune musculară, fibrilaţii şi crampe musculare, contracturi musculare până la paralizii ale musculaturii striate;
- - ataxie şi apariţia tulburărilor de mecanică a ventilaţiei pulmonare (prin paralizia musculaturii respiratorii);
- - uneori apare tahicardie şi hipertensiune arterială.

3. ***manifestări nervos-centrale*** - sunt determinate de acumularea de acetilcolină la nivelul terminaţiilor acestui sistem fapt care va determina apariţia următoarelor semne:

- - anxietate;
- - cefalee;
- - agitaţie apoi stare confuzională;
- - ataxie, comă, convulsii, hipotonie generalizată. în final poate apare depresia centrilor bulbari, respiratori şi cardiaci, iar traseul electroence-falografic se aseamănă cu crizele de "grand mal".

Forme clinice - ale intoxicaţiei cu organofosfarate în funcţie de gravitate:

- ***forma uşoară;***
- ***forma medie;***
- ***forma gravă***

Diagnosticul pozitiv - se bazează pe:

- - anamneză
- -şi tabloul clinic (inclusiv mirosul particular de usturoi al bolnavului şi a conţinutului de spălătură gastrică).

Examenele de laborator arată:

- scăderea pseudocolinesterazei serice (între 20-50% din normal în formele uşoare şi sub 10 % până la zero în formele severe);
- prezenţa de paranitrofenol în urină (pentru diagnosticul diferenţial cu intoxicaţia cu carbamaţi în care sunt prezenţi)
- în formele severe: hiperglicemie, glicozurie, leucocitoză.

Complicaţii

- - tulburări de ritm şi de conducere (apar tardiv şi anume între a 4-a - a 7-a zi de evoluţie când colinesteroza serică are tendinţă la normalizare);
- - complicaţii infecţioase;
- - complicaţii digestive;
- - complicaţii neuropsihice;
- - întreruperea prea rapidă a antidotului determină aşa numita encefalopatie toxică ca o "recădere" tradusă prin agitaţie psihomotorie, comă, convulsii, mioză, bradicardie; se datorează acumulării acetilcolinei în SNC cu perturbarea transportului electrolitic cât şi hipoxiei severe şi prelungite.

Tratamentul constă din:

- - spălarea tegumentelor cu apă şi săpun, decontaminare, soluţie de amoniac sau bicarbonat de sodiu 5-10%;
- - *Atenţie! Decontaminarea părului şi îndepărtarea hainelor este obligatorie;*
- - spălaturi oculare cu ser fiziologic călduţ sau $NaHC0_3$ soluţie 5%
- - dacă este conştient şi nu sunt tulburări respiratorii, provocare de vărsături, spălătură gastrică cu apă şi cărbune activat în soluţie de $NaHC0_3$; după spălătură se va administra purgativ salin;
- - antidotul "fizioloigc" ATROPINĂ":
- 0,05 mg/kg la fiecare 5-10 minute până la apariţia semnelor de atropinizare;
- apoi o doză de întreţinere repetată timp de câteva zile deoarece există posibilitatea recăderilor;
- nu are efect pe manifestările nicotinice (pericol de insuficienţă respiratorie severă prin paralizii ale muşchilor intercostali la cei bine atropinizaţi);
- - reactivatori de colinesterază (oxime):

  Toxogonin

  Pirangyt
- se administrează precoce

▪ Ele reactivează acetilcolinesteraza la nivelul plăcii motorii, blocând manifestările de tip nicotinic concomitent cu manifestările nervos-centrale (covulsii, coma).

▪ Doze: toxogonin 4-8 mg/kg/c.i.v sau i.m.; doză repetată la 4-6 ore, mai multe zile până la dispariţia semnelor clinice şi la normalizarea pseudocolinesterazei serice; £ aport exogen de pseudocolinesteraze concentrate purificate (serum colinesteraze Behring) sau perfuzii cu plasmă proaspătă (10-20ml/kg)

▪ - corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, combaterea convulsiilor (cu diazepam intravenos), ventilaţie artificială, tratarea tulburărilor de ritm şi conducere.

Intoxicatia cu pesticide organoclorurate

▪ Pesticidele organoclorurate sunt insecticide de sinteză a căror folosire are tendinţa la restrângere deoarece se depozitează indefinit în lipidele organismului (ţesut adipos, teaca de mielină şi chiar în laptele matern intoxicând sugarul).

▪ Principalii produşi sunt sub formă de pulbere sau soluţii în solvenţi organici fiind reprezentaţi de: derivaţi de clorbenzen: DDT (diclor-difenil-triclor-etanul), Hexaclorciclo-hexanul (lindan, gamexan), derivaţi de camfen: Toxafen; derivaţi de indan: Heptaclor, Clordan, Aldrin, Dieldrin, Endrin.

Tablou clinic

▪ După aproximativ 30 minute - 2 ore de la ingestia unei doze toxice apar: iritaţie gastrică cu greţuri, vărsături, colici abdominale, tenesme precum şi halenă de solvenţi organici. Apoi apar: ameţeli, parestezii la nivelul buzelor, limbii şi feţei, incoordonare motorie, secuse ale pleoapelor, fibrilaţii musculare. La doze toxice mari se instalează convulsii tonico-clonice severe, comă.

▪ Prin paralizia medulară apare insuficienţa respiratorie şi moarte subită.

▪ DDT poate provoca grave tulburări de ritm şi conducere (inclusiv fibrilaţie ventriculară); aceasta se produce prin sensibilitazarea miocardului la epinefrina endogenă.

▪ Dacă intoxicaţia s-a produs prin inhalare se realizează o iritaţie a mucoasei nasului şi faringelui cu tuse, dispnee şi risc de edem pulmonar acut.

▪ Intoxicaţia prin contact cutanat determină: iritaţie şi congestie tegumentară ,dermatite exfoliative, edem Quincke.

▪ Intoxicaţia prin contact ocular determină iritaţia şi congestia conjuctivei, lăcrimare, amauroză trecătoare.

Tratament

▪ internare obligatorie;
▪ îndepărtarea toxicului de la nivelul porţii de intrare prin:
▪ - spălarea tegumentelor cu apă şi săpun;
▪ - decontaminarea mucoaselor cu apă sau ser fiziologic timp de
▪ 15 minute;
▪ - lavaj gastric folosind cărbune activat urmat de purgativ salin;
▪ hidratare parenterală cu reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică;
▪ terapia convusiilor cu diazepam;
▪ colestiramină de 4 ori/zi pentru a scădea timpul de înjumătăţire sanguin de la 165 la 80 de zile;
▪ tratamentul insuficienţei respiratorii acute;
▪ protecţie celulară nespecifică cu calciu gluconic 10% repetat de 2-3 ori/zi;
▪ hepatoprotecţie

De cunoscut

▪ **se contraindică administrarea de lapte, ulei, grăsimi, purgative uleioase, deoarece dizolvă toxicul şi grăbesc absorbţia;**

▪ **este contraindicată medicaţia simpatico-mimetică datorită ricului major de fibrilaţie ventriculară.**

INTOXICATIA CU MONOXID DE CARBON

- Este o intoxicaţie de cele mai multe ori colectivă şi de obicei accidentală.

1. Fiziopatologie

- Afinitatea hemoglobinei este de 250 de ori mai mare pentru CO decât pentru oxigen, deci CO va disloca oxigenul de pe molecula hemoglobinei formând carboxihemoglobina; în funcţie de concentraţia CO în aerul inspirat se va forma carboxihemoglobina care va induce anoxie (hipoxie) tisulară.
- Dar CO se fixează şi pe moleculele intracitoplasmatice de care depinde respiraţia celulară:

- citocrom oxidaza;
- mioglobina (în special mioglobina cardiacă);
- pigmenţii feroşi (celulele Kupffer);
- alte metale care leagă oxigenul (ex: cuprul) etc.

2. Manifestări clinice

- Acestea sunt în funcţie de concentraţia de carboxihemoglobina:

Semne neuro-psihice - alterări ale stării de conştientă (obnubilare, somnolenţă, cefalee, convulsii, coma):

- - tulburări pshice (agitaţie psihomotorie, stare confuzională, dezorientare temporo-spaţială);
- - tulburări de echilibru, vertij, cădere;
- - tulburări de tonus muscular;
- - fenomene severe de edem cerebral acut;
- - tulburări senzoriale, de memorie, sficteriene.

Semne cardio-vasculare:

- - tahicardie sinusală 140-160/min, hipertensiune arterială urmată de hipotensiune şi colaps;
- - tulburări de ritm (extrasistole, tahicardie paroxistică);
- - tulburări de conducere (blocuri A-V);
- - alte tulburări EKG (T aplatizat sau negativ);
- - colaps.

Semne respiratorii:

- - tahipnee;
- - dispnee;
- - hipersecreţie traheobronşică până la tabloul de edem pulmonar acut, respiraţie Cheyne-Stockes.

Manifestări cutanate:

- - culoare roşie-cireşie a feţei (semn patognomonic);
- - uneori placarde eritematoase, echimoze sau flictene pe membre datorate arsurilor concomitente.

Tratament

- scoaterea bolnavului din mediul toxic;
- oxigenoterapie:
  - antidotul intoxicaţiei cu CO;
  - administrat pe mască;
  - cât mai precoce;
  - timp de cel puţin: - 3 ore la pacienţii sub 5 ani
    - 6 ore la copilul sub 5 ani
  - perioada de înjumătăţire este de 40 -80 minute faţă de 240 -300 minute în aerul atmosferic;
  - oxigenoterapia hiperbară (3 atmosfere) indicată pentru triplă acţiune:
  - corectează hipoxia tisulară;

- favorizează utilizarea O_2 de către ţesuturi;
- permite disocierea carboxihemoglobinei şi carboximioglobinei;
- o şedinţă este de 60-90 minute şi reînoită după 6 ore la pacienţii expuşi prelungit în atmosfera toxică;

- Între şedinţele de oxigen hiperbar cât timp concentraţia de HbCO nu este sub 10%;
- Cu toată oxigenoterapia, prevenirea sechelelor neurologice tardive nu se poate realiza. Mai sunt necesare: hidratarea parenterală, combaterea acidozei şi edemului cerebral acut, combaterea convulsiilor, tratamentul şocului; menţinerea diurezei adecvate; monitorizarea EKG.

INTOXICATIA ACUTA CU METANOL

Sursa de metanol se află:

- - în industria de sinteză: ca solvent organic pentru lacuri, celuloid, coloranţi;
- - în industria materialelor plastice, pielii artificale, sticlei, încălţămintei;
- - la fabricarea filmelor fotografice; în tipografii şi litografii;
- - în soluţiile pentru lustruirea mobilei; la lichidul antigel.
- Doza toxică este de 5-10 ml iar doza letală (pentru copii) este de 30 -60 ml.

Fiziopatologie

- Alcoolul metilic este absorbit pe toate căile: pulmonară, digestivă, cutanată. Apoi difuzează în toate ţesuturile datorită hidrosolubilităţii realizând concentraţii mari în rinichi, tractul gastrointestinal, creier, muşchi şi ţesut adipos.
- Este metabolizat în aldehida formică şi acid formic prin aceiaşi enzimă care metabolizeazâ alcoolul etilic - alcooldehidrogeneză; acidul formic este răspunzăor în cea mai mare parte de acidoza metabolică.
- Toxicitatea alcoolului metilic se datorează acidozei severe produse de acidul formic şi parţial efectelor toxice ale formaldehidei.

Tablou clinic

- - manifestări nervoase: agitaţie, cefalee, vertij, delir, convulsii;
- - manifestări datorate iritaţiei mucoaselor tractului digestiv: greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree;
- - manifestări datorate iritaţiei tegumentelor (dermatoze);
- - manifestări datorate iritaţiei mucoaselor conjunctivale (conjunctivita acută) şi a căilor respiratorii (traheobronşită acută);
- - tulburări vizuale: după 2-3 zile vedere înceţoşată, fosfene, scotoame, îngustarea câmpului vizual, fotofobie, fenomene care pot evolua spre orbire;
- - pierderea stării de conştientă şi coma pot fi precedate sau asociate cu convulsii, hipotermie, respiraţie acidotică. Importanţa simptomelor (mai ales a celor oculare) se corelează cu severitatea acidozei.

Tratament

- - lavaj gastric imediat după ingestie utilizând soluţie de bicarbonat de sodiu 5%;
- - administrare de cărbune activat urmat la 30 de minute de prugativ;
- - antidotul este alcoolul etilic sau mai modern pyrazole care va reduce metabolizarea alcoolului metilic prin competiţie pentru aclcooldehidro-genaza hepatică. Alcoolul etilic se administrează intravenos în bolus după care poate fi administrat şi oral; trebuie să se realizeze o concentraţie serică de *100* mg%;
- - reechilibrarea hidroelectrolitică şi corectarea acidozei cu NaHC0.3 sau THAM;
- - hemodializă;
- - tratamentul insuficienţei cardio-respiratorii, edemului cerebral acut, convulsiilor, hipoglicemiei;
- -tratament oftalmologie al leziunilor retiniene.

INTOXICATIA ACUTA CU ETANOL

- Intoxicaţia acută cu etanol reprezintă urmarea ingestiei unor cantităţi toxice de alcool etilic cu producerea unor semne ce includ absenţa coordonării, articularea cu dificultate a cuvintelor, ataxie, greaţă, vărsături, poliurie, vaso-dilataţie, comă, şoc, hipoglicemie şi convulsii.
- Sursa de etanol se află în băuturile alcoolice şi anume 20 - 50 % (în lichior, rom,votcă), 10-14% (în vin) şi 3-8% (în bere).
- De asemenea etanolul se mai găseşte în anumite preparate cum ar fi: apa de gură, loţiune după ras, loţiuni alcoolizate pentru aplicaţii externe, parfumuri, apă de colonie, substanţe pentru curăţat geamurile şi dizolvanţi pentru vopsele. Gramele de etanol pot fi calculate din formula: grade alcool x 0,75.
- Principala cale de intoxicare este cea orală, căile inhalatorii, cutanată şi parenterală-întâlnindu-se excepţional.

Fiziopatologie

- Odată ingerat, alcoolul se absoarbe rapid în stomac şi intestinul subţire şi ating concentraţia maximă în mai puţin de o oră dacă stomacul este gol.
- Difuzează apoi rapid în toate ţesuturile acumulându-se în ordine descrescândă în creier, plămâni, splină, rinichi; în ficat cantitatea acumulată este greu de apreciat deoarece la acest nivel se produce biodegradarea în sânge a etanolului sub acţiunea alcooldehidrogenazei în acetaldehidă care apoi este transformată în acetat care intră în ciclul Krebs fiind degradat până la $C0_2$ şi H_20 care se elimină prin respiraţie şi urină.
- Alcoolul etilic mai este metabolizat şi prin alte două căi secundare: una mediată de oxidaza microsomală iar alta mediată de catalază, ajungând tot la stadiul de acetaldehidă.
- La anumite persoane de pretutindeni şi în special la aproximativ 50% din populaţia asiatică dehidrogenaza-2 (necesară pentru metabolizarea hepatică a etanolului) este absentă încât simptomele produse de ingestia de alcool etilic durează un timp mai îndelungat decât la ceilalţi.
- Ingestia a 1 g/kgc de etanol determină o alcoolemie de 100 mg/dl (limita ce defineşte starea de intoxicaţie acută); la copil alcoolemia de 50 mg/dl poate provoca intoxicaţia acută.
- Doza letală de alcool etilic este mai mare de 3 g/kgc (ceea ce corespunde unui nivel seric de aproximativ 300 mg/dl).

Tabloul clinic

Evoluează în 3 faze:

- 1. faza de excitaţie (apare la o alcoolemie de 0,5-1,5 g%) se caracterizează prin: euforie, logoree, comportament dezinhibat, încordare motorie, tulburări vizuale uşoare (vedere neclară, înceţoşată), poliurie, vasodilataţie la nivelul extremităţilor (vasodilataţia însoţită de termoliză importantă va duce la hipotermie în caz de ambianţă termică negativă).
- 2. faza de beţie propriu-zisă (faza medico-legală, apare la o alcoolemie de 1,5 - 2,5 g %) se caracterizează prin: confuzie, tulburări de vorbire, tulburări de vedere, tulburări de mers (ebrios), tulburări de echilibru, tulburări digestive (vărsături cu pericol de sindrom Mendelson sau bronhopneumonie de aspiraţie), uneori agresivitate; adesea pot apărea convuslii hipoglicemice.
- 3. faza de comă liniştită (apare la o alcoolemie de peste 2,5 g%) se caracterizează prin: midriază, hipotermie, convulsii, hipoglicemie, relaxare sfincteriană, halenă alcoolică puternică, tulburări cardiorespiratorii de origine centrală, insuficienţă renală acută.
- Decesul poate surveni la o alcoolemie de peste 4 g%. Diagnosticul se bazează pe anamneză semnificativă pentru ingestia de etanol şi este confirmat de valorile alcoolemiei, hipoglicemiei, hiponatremiei (la băutorii de bere).

Tratament

- - lavajul gastric efectuat în primele 30 -60 minute de la ingestie utilizând eventual soluţie de bicarbonat de sodiu 3-5 %; cărbunele activat nu este util în intoxicaţia exclusivă cu etanol ci doar atunci când se suspectează şi ingestia altor substanţe;
- - corectarea hipoglicemiei cu 1-2 ml/kgc glucoza 33% în bolus iniţial apoi perfuzie cu glucoza 10% în cantitate de 6 mg/kg.c/min;
- - deshidratarea şi hipotensiunea se trataează prin administrarea de lichide pe cale intravenoasă;
- - în acidoză se utilizează $NaHC0_3$ 14‰ conform parametrilor Astrup;
- - aport de vitamine B_1 şi B_6 (eficacitate redusă);
- - hemodializa poate fi necesară dacă nivelul alcoolemiei depăşeşte 300-350 mg/dl;
- - pot fi necesare măsuri de susţinere a funcţiilor vitale inclusiv ventilaţie mecanică ABCs ("airway" - căi aeriene, "breathing" - respiraţie, "circulation" - circulaţie).

INTOXICATIILE ACUTE CU ACIZI ŞI ALCALI COROZIVI

- **Acizii corozivi** în contact cu ţesuturile organice provoacă o necroză de coagulare ca urmare a acţiunii ionilor de hidrogen asupra proteinelor. Se realizează astfel o crustă ce protejează ţesuturile profunde care explică faptul că după ingerarea acestor acizi corozivi stenozarea are o incidenţă mai redusă. Singurul acid coroziv care pătrunde profund în ţesuturi este acidul fluorhidric. Unii din acizii corozivi au şi efect toxic sistemic (exemplu: acidul oxalic chelează ionul de calciu şi realizează o importantă hipocalcemie).
- Acizii cei mai des implicaţi în producerea intoxicaţiilor acute şi dozele letale sunt: acidul sulfuric (5-20g), acidul azotic fumans (3-5g), acidul clorhidric 35-37% (10-15 g), acid oxalic (5-10g), acid acetic concentrat/esenţă de oţet 95% (10-20ml).
- **Bazele corozive** ingerate produc imediat după contactul cu mucoasa bucală, faringiană şi esofagiană, necroze de lichefiere a grăsimilor şi proteinelor prin intermediul ionilor OH. Leziunile sunt profunde, afectând submucoasa şi chiar musculară, având risc mare de perforare. Aşa se întâmplă că prin perforarea esofagului se poate ajunge la mediastinită şi şoc. Mai poate fi afectat şi stomacul cu perforare rapidă.
- Complicaţia cea mai de temut o constituie dezvoltarea stricturilor esofagiene cicatriciale. De asemenea, prin afectarea căilor aeriene superioare se produce edem inflamator la nivelul laringelui (epiglotei şi corzilor vocale) cu grade variate de insuficienţă respiratorie.
- Alcalii corozivi mai pot provoca şi acţiuni generale cu dezechilibre ionice, alcaloza. Aşa de exemplu hodroxidul de potasiu şi carbonatul de potasiu acţionează asupra fibrei musculare (inclusiv miocardice) prin intermediul potasiului. De asemenea, fosfaţii şi polifosfaţii formează complexe cu calciu, spoliind astfel organsimul de acest element.
- Alcalii caustici care provoacă intoxicaţii acute sunt: hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de aluminiu, carbonatul de calciu şi potasiu, silicatul şi fosfaţii de sodiu, hipocloriţii alcalini (hipocloritul de sodiu şi hipocloritul de potasiu - apa de Javel).
- Cel mai des implicat în aceste intoxicaţii este hidroxidul de sodiu pentru care doza letală este 10-20 g la adult şi între 3-5 g la copil.
- Alte substanţe corozive sunt: hipocloritul de sodiu, hipocloritul de potasiu, iodul, apa oxigenată, permanganatul de potasiu, dimetilsulfatul.

Toxicitatea substanţelor caustice se manifestă: la nivel tegumentar, prin ingestie, prin inhalare, sau prin fenomene generale.

Anatomie patologică

- Leziunile produse de agenţii corozivi evoluează şi pot fi divizate din raţiuni terapeutice în trei stadii:
- acut - din ziua I până în ziua a IV-a când sunt prezente necroze celulare;

▪ latent - din ziua a IV-a până în ziua a XV-a când alături de necroze apare ţesutul de granulaţie;

▪ cronic după ziua a XVI-a când evoluţia este spre formare de cicatrici.

Tablou clinic

▪ Substanţele caustice (acizi şi baze tari) determină o simptomatologie care poate fi grupată în patru faze:

1. *Faza supraacută* (primele minute - oră) cu disfagie, senzaţie de arsură restrosternală, sialoree importantă, vărsături sanguinolente sau hematinice ("în zaţ de cafea"), agitaţie neuropsihică. Cavitatea bucală are mucoasa hiperemiată cu edem şi vezicule. La nivelul tegumentelor contactul cu substanţele corozive provoacă arsuri de diferite grade mergând de la hiperemie şi edem (de gradul I) la exudat, ulceraţii, eroziuni (gradul II) şi ajungându-se chiar până la perforaţii în mediastin, peritoneu (arsuri gradul III). Contactul cu globii oculari determină lăcrimare, congestie conjunctivală, arsuri chimice ale corneei şi irisului.

2. *Faza acută* (3 săptămâni) este dominată de semne ale arsurilor linguale,bucofaringiene, esofagiene şi chiar gastrice, precum şi complicaţii careapar imediat: laringita caustică, bronhopneumonia de aspiraţie, mediastinita şi peritonita.

▪ în această perioadă acută apar tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice (cu hiponatermie severă şi acidoză metabolică), manifestări hematologice de tipul hemolizei intravasculare cu hemoglobinurie (acid acetic), convulsii (acid oxalic) şi chiar comă.

3. Faza subacută - după faza acută se poate produce o ameliorare treptată în următoarele 3-6 săptămâni cu influenţarea favorabilă a stării generale, scăderea febrei, deglutiţie posibilă - pentru alimente lichide. În această fază pot apărea complicaţii tardive de tipul infecţiilor sistemice grave şi aclorhidrice. În această fază se constituie stenozele esofagiene (datorate bazelor corozive) şi stenozele pilorice (datorate acizilor corozivi).

4. Faza cronică apare după 6-8 săptămâni de la ingestia substanţei caustice şi constă din pierderea progresivă a deglutiţiei pentru alimentele solide şi semilichide cu sialore, vărsături urmate de deshidratare şi denutriţie. La copii mici mai apar şi tulburări psihice.

▪ În această fază se pot începe dilataţiile esofagiene progresive cu bujii şi se practică gastrostomia pentru o nutriţie corespunzătoare.

Examene paraclinice

▪ - examene hematologice (inclusiv grup sanguin şi Rh);

▪ - examene biochimice;

▪ - radiografie toraco-abdominală pentru a vizualiza semnele de mediastinita sau peritonita;

▪ - esofagoscopia practicată precoce (în primele ore până la 48 ore) este controversată, putând fi practicată pentru inventarierea leziunilor digestive în scopul indicării duratei corticoterapiei;

▪ - esofagoscopia poate fi repetată după 21 de zile când pot fi începute şi manevrele de dilatare;

▪ - examenul baritat al esofagului şi stomacului se efectuează după 6-8 săptămâni.

Tratament

▪ Este total contraindicată emeza şi spălătura gastrică deoarece există riscul perforaţiilor şi de asemenea este contraindicată administrarea de substanţă care neutralizează toxicul coroziv.

▪ Ca primă măsură de urgenţă este administrarea, chiar la locul producerii intoxicaţiei, de apă simplă în cantitate mare sau mai bine lapte sau albuş de ou, care împreună cu acizii formează metaproteine inerte.

▪ Se va efectua tratamentul local al leziunilor din cavitatea bucală prin spălaturi repetate cu infuzie de muşeţel sau soluţie de bicarbonat de sodiu urmate de badijonaj cu suspensii emoliene conţinând glicerina şi anestezină 0,5 -1%.

- Se pot administra substanţe acide pe cale orală sub formă de amestec (în pulbere) de carbonat de calciu şi magnezia usta (în proproţie 1:5) sau chiar preparate antiacide cum ar fi: ulcerotrat, trisilicalm, calmogastrin.
- Se vor utiliza antialgice de tipul: algocalmin, piafen, fortral.
- Se va asigura parenteral reechilibrarea hidroelectrolitică aciobazică.
- Se pune tubul digestiv în repaos cel mult 72 ore, după care se va încerca reluarea alimentaţiei parenterale folosind lapte, supe strecurate, făină de orez cu lapte.
- Se va trata şocul cu plasmexpanderi sau sânge şi se vor susţine funcţiile vitale: respiratorie şi cardiovasculară. Dacă survine edemul laringian obstructiv se va face intubaţie traheală.
- Antibioterapia pe cale generală este administrată în faza acută (7-10 zile de la intoxicaţie), precum şi în cazurile de suprainfecţii bacteriene.
- Apariţia după 3 zile de evoluţie a febrei de tip septic este un semn de constituire a stenozelor severe (febra de resorbţie).
- Tratamentul local la nivelul mucoasei bucofaringiene se face cu glicerina, nistatin, anestezină, vitamina B2.
- Leziunile oculare beneficiază în primul rând de spălaturi cu ser fiziologic călduţ sau apă simplă timp de 15-20 minute, urmând ca specialistul oftalmolog să stabilească conduita ce trebuie urmată.
- Corticoterapia se foloseşte iniţial, parenteral în primele 2-3 zile de la accident pentru ca apoi să fie administrate pe ros 2 mg/kg./zi timp de 3-4 săptămâni şi apoi să fie scăzută treptat, durata totală fiind de 6-8 săptămâni. Deşi administrarea preparatelor cortizotice este controversată, totuşi se pare că ameliorează severitatea cicatricilor stenozante. însă, în prevenirea stenozelor esofagiene postcaustice dezametazonă în doză de 2 mg/kg.c./zi iniţial în administare intravenoasă şi ulterior per os timp de 21 de zile se pare că este cea mai bună metodă.

INTOXICATIA ACUTA CU SUBSTANTE METHEMOGLOBINIZANTE

- Methomoglobina este o hemoglobina - oxidată - ce se formează ca urmare a transformării fierului feros normal în fier seric trivalent şi crearea unei legături stabile cu moleculă de apă care nu poate fi desfăcută prin creşterea presiunii parţiale a oxigenului rezultând pierderea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen.
- Se consideră methemoglobinemie atunci când în sânge este prezentă o concentraţie a MetHb mai mare de 2% din întreaga hemoglobina. Această stare poate fi întâlnită în următoarele situaţii:

- methemoglobinemii congenitale: prin deficit de methemoglobin-reductoză (cu două tipuri) şi în cadrul unor methemoglobinoze (hemo-globinoza M) în care substituirea unui aminoacid din molecula globinei va favoriza oxidarea fierului hernie

- methemoglobinemii câştigate: prin substanţe oxidante ale hemoglobinei.

- Substanţele methemoglobinizante care provoacă la copil intoxicaţie acută sunt:

- compuşi organici: nitraţi alifatici (nitroglicerina, isosorbitdinitrat, cardilat), anilină, nitrobenzen, nitrotoluen şi derivaţii lor, sulfamide, fenacetină, chinină, hidrazină şi fenilhidrazină, rezorcină, xilocaină

- compuşi anorganici: nitriţi de Na şi K, nitraţi şi subnitraţi (de Bismut şi Amoniu), gaz nitros (NO.2), hidrogen arseniat, cloraţi (în special cloratul de potasiu folosit la ierbicid).

Tablou clinic

- Semnul major al intoxicaţiei este cianoza ce nu dispare prin administrare de oxigen şi care apare la concentraţii ale methemoglobinei de 10 -20% din hemoglobina totală, la o concentraţie de methemoglobinei de 60% se instalează letargia, stuporul şi coma, pentru ca la 75-80% să survină decesul (comă, colaps, insuficienţă cardiacă cu tulburări de ritm şi insuficienţă renală). Concomitent cu methemoglobinemia în cazul unor toxice (anilină, fenacetină, nitrotoluen etc) se produce şi hemoliză intravasculară cu icter hemolitic şi hemoglobinurie şi chiar există riscul insuficienţei renale acute (prin precipitarea hemoglobinei în tubii renali).

Tratamentul depinde de etiologia intoxicaţiei şi constă din:

▪ - scoaterea din mediu, îndepărtarea îmbrăcămintei, decontaminarea cutanată şi a părului cu apă şi săpun în cazul contactului toxicului cu pielea şi administrarea de oxigen (în inhalările de bioxid de azot, hidrogen arseniat)

▪ - spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat şi purgativ salin în intoxicaţia prin ingestia toxicului ulterior administrând oxigen izo- sau hiperbar

▪ - administrarea de substanţe reducătoare: albastru de metilen 1%, 1 ml/kgc, administrat lent i.v. repetat la 3-4 ore, albastru de thionină (Heltion 2%), 0,1 ml/kgc administrat intravenos sau acid ascorbic în doză de 30 mg/kgc intravenos, singur sau concomitent cu albastru de metilen.

▪ - în situaţii grave: exsanguinotransfuzie şi chiar dializă peritoneală.

INTOXICATIA ACUTA CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

▪ În funcţie de durata incubaţiei se împart în două categorii:

- intoxicaţii cu perioadă scurtă de incubaţie
- intoxicaţii cu perioadă lungă de incubaţie

1.- Intoxicaţii cu ciuperci cu perioadă scurtă de incubaţie

▪ Sunt produse de specii de ciuperci cum ar fi: *Amanita muscaria, Amanita pantherina, Agaricus, Boletus, Clitocybes, Inocybes, Psillocybes.*

▪ Aceste ciuperci conţin toxine care realizează sindroame, după tipul ciupercii incriminate:

▪ a. **Sindromul colinergic** este produs de toxina numită muscarină care are efecte excitante asupra receptorilor colinergici de tip muscarinic, receptori care sunt blocaţi de atropină.

▪ Acest sindrom este provocat de următoarele specii de ciuperci: *Clitocybes, Inocybes, Amanita (A.muscaria şi a.pantharia), Agaricus, Bolet satanas, Rhodophilus, Psillocybes etc.*

Tabloul clinic debutează de la câteva minute la 3 ore de la ingestia ciupercilor prin:

▪ manifestări digestive: greţuri, vărsături, dureri epigastrice;

▪ manifestări ale excitaţiei receptorilor colinergici de tip muscarinic: catar oculonazal, sialoree, hipersecreţie bronşică, mioză, transpiraţii profuze, tremurături, hipotensiune arterială, bradicardie, dispnee. Pot fi prezente semne ale stimulării receptorilor muscarinici centrali: stare confuzională, delir, convulsii, comă. în formele cu evoluţie fatală decesul survine prin insuficienţă cardiacă, oprirea inimii în diastolă sau insuficienţă respiratorie

Tratament

▪ Antidotul muscarinei este atropină care blochează receptorii colinergici de tip muscarinic. Sulfatul de atropină se administrează subcutanat sau intramuscular în doză de 0,1 - 1 mg la interval de 1-2 ore până la dispariţia completă a sindromului colinergic care are loc la 12-14 ore de tratament. În cazul ingerării unor cantităţi mari de ciuperci se practică spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, chiar dacă bolnavii au prezentat vărsături spontane. În cazul pierderii unor cantităţi mari de lichide prin vărsături şi diaree acestea se vor înlocui prin perfuzie endovenoasă realizând reechilibrarea hidroelectrolitică.





Amanita muscaria ***Amanita pantherina***




Agaricus ***Boletus***




Clitocybes ***Inocybes***

b. **Sindromul atropinic** este produs de muscarină şi alte substanţe toxice (muscinol, acid ibotenic etc) din ciuperci aparţinând speciilor *Amanita muscaria, Amanita pantherina* şi *Amanita regalis.*

Tabloul clinic apare după o perioadă de incubaţie de aproximativ 2 ore de la ingestie şi constă din:

- semne de tip muscarinic: dureri abdominale şi hipersudoraţie datorate muscarinei
- semne caracteristice sindromului atropinic: parestezii ale extremităţilor, agitaţie psihomotorie, stare confuzională, halucinaţii vizuale, convulsii, comă, midriază, uscăciunea mucoaselor; aceste manifestări clinice ce constituie sindromul de „beţie atropinică" este determinat de muscaridină, muscimol şi acid ibotenic.

Tratamentul constă din evacuarea cât mai repede posibil a conţinutului gastric prin spălătură gastrică folosind suspensie de cărbune activat. Se va seda agitaţia psihomotorie (cu diazepam, clorpromazină etc) se vor stopa convulsiile (cu diazepam), se vor combate manifestările gastrointesinale (antiemetice, antispas-tice, dietă corespunzătoare) şi se va reechilibra hidroeletrolitic.

- Se va evita administrarea de atropină la aceşti bolnavi deoarece acest drog poate agrava tulburările neuropsihice.

c. **Sindromul resinoidian** este produs de toxinele ce se găsesc în ciuperci din speciile: *Entoloma lividum, Tricholoma pardium, Clitocybe olearia, Heleboma, Psaliota.*

Tabloul clinic apare după o perioadă de incubaţie de 3 ore de la ingestie şi constă din:

- manifestări digestive: dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree;
- tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice;
- uneori chiar insuficienţă renală acută.

Tratamentul constă din evacuarea conţinutului gastric prin spălătură gastrică şi administrarea de antispastice, antidiareice şi antiemetice. De asemenea se va face reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică.


Entoloma lividum


Clitocybe olearia


Heleboma

d. **Sindromul halucinato**r este produs de toxine (psilocina şi psilocibina) care se găsesc în ciuperci din specii halucinogene exotice (Mexic, Tailanda), precum şi în specii de *Psilocybes* (Europa).

Tabloul clinic constă din:

- \- apariţia după o perioadă de incubaţie de la 3 minute până la 3 ore de: tulburări psihice şi intelectuale; tulburări ale atenţiei, dezorientare temporo-spaţială, iluzii vizuale, halucinaţii auditive, tulburări olfactive, euforie, râs nemotivat, fugă de idei, depersonalizare, dificultăţi de lectură, ortografie incorectă. Aceste simptome durează 12-24 ore.
- \- alte manifestări: midriază, bradicardie, hipotensiune arterială, astenie, somnolenţă, congestie facială şi ale mâinilor, frison, mers ebrios etc.

Tratamentul constă din evacuarea conţinutului gastric prin spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat. Se vor administra neuroleptice majore ca fenotiazine (clorpromazina 1-2 mg/kg) sau butirfenone (haloperidol 0,05 mg/kg) care vor suspenda halucinaţiile şi tulburările asociate.

e. **Sindromul coprinian** este produs de toxina (monometilhidrazina) din ciuperca *Coprinus atramentarius* şi constă dintr-un tablou clinic asemănător celui produs de disulfiram (Antalcol).

Tabloul clinic apare după o perioadă de incubaţie de la 30 minute până la 2 ore de la ingestie şi constă din:

- \- congestia feţei şi a toracelui, senzaţie de sufocare, cefalee, tahicardie, hipotensiue arterială, putându-se ajunge la colaps.

Tratamentul constă din: lavaj gastric, tratamentul colapsului (prin umplere vasculară şi amine vasopresoare:dobutamina, dopamina).

- Se va interzice consumul de alcool etilic 3 zile după prânzul cu astfel de ciuperci

2. INTOXICAŢII CU CIUPERCI CU PERIOADĂ LUNGĂ DE ACŢIUNE

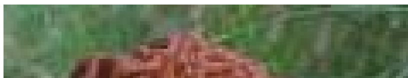
- Sunt produse de diferite specii de ciuperci din genul Gyromitra, Cortinarius şi Amanita. În funcţie de specia de ciuperci toxice în cauză se realizează trei sindroame:

  - sindromul gyromitrian;
  - sindromul orelanian;
  - sindromul phaloidian

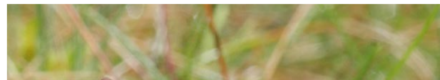
a.- **Sindromul gyromitrian (helvelian)** este provocat de ciuperci din speciile Gyromitra *(G.esculenta, G.infula, G.ambigua, G.giga* etc), precum şi unele ciuperci din specia Helvella.

▪ Substanţa toxică din speciile Gyromitra este giromitrina foarte solubilă în apă şi care este eliminată prin uscarea cipercilor şi difuzarea în apa în care este preparată; astfel ciuperca îşi pierde toxicitatea. Gyromitra acţionează indirect prin hidrolizare în stomac, prin metabolitul său monometilhidrazina cu efect hemolizant şi antagonist al vitamine B.6 şi acid folie.

▪ Substanţa toxică din specia Helvella (acidul helvelic) produce hemoliză intravasculară cu hemoglobinurie, se degradează prin preparare termică.




Gyromitra esculenta ***Gyromitra ambigua***

Gyromitra giga ***Gyromitra infula***

Tabloul clinic

▪ Sindromul gyromitrian debutează după o perioadă de incubaţie de 10-25 ore şi constă din:

- tulburări digestive .greţuri, vărsături, dureri abdominale, uneori diaree;
- semne de hemoliză intravasculară acută: hipertermie, icter, hemoglobinurie, stare de şoc, anurie;
- semne de citoliză hepatică: hepatosplenomegalie;
- semne neuropsihice: agitaţie, delir, crize hipertonice până la convulsii, comă, midriază; evoluţia letală în 10-15% din cazuri.

Tratamentul cuprinde spălătura gastrică şi administrarea de cărbune activat.

▪ Se va urmări reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică pe cale parenterală. în cazurile cu hemoliză intravasculară acută gravă este indicată exsan-guinotransfuzia, iar în cazurile care evoluează cu citoliză hepatică se vor indica măsuri suportive pentru hepatita acută toxică. Se vor combate convulsiile (diazepam), insuficienţa respiratorie, insuficienţa renală acută.

▪ Se va administra vit B.6 intravenos în perfuzie, reluată în funcţie de tulburările neurologice. De asemenea se administrează şi acid folic.

b.- **sindromul orelanian** este provocat de toxinele dintr-o specie de ciuperci numită *Cortinarius orellanus* precum şi din alte specii ale aceluiaşi gen. Substanţa toxică poartă numele de orelanină cu structura chimică care pare să fie apropiată cu cea a amanitelor.

Tabloul clinic se instalează după o perioadă de incubaţie de 2-7 zile de la ingestie şi constă din:

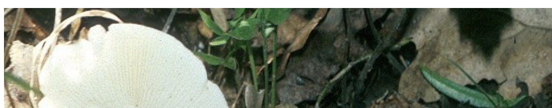


Cortinarius orellanus

- tulburări gastrointestinale;
- semne de nefrită tubulointerstiţială acută cu anurie sau cu diureză conservată;
- semne ale insuficienţei hepatice acute.

Evoluţia durează mai multe săptămâni, fiind fatală în aproximativ 15% din cazuri; când evoluţia este favorabilă se pot constitui leziuni renale definitive realizând insuficienţa renală cronică.

Tratamentul cuprinde spălătura gastrică şi administrarea de cărbune activat la care se adaugă corectarea insuficienţei renale acute (hemodializa sau dializa peritoneală) şi tratarea hepatitei acute toxice.



Amanita verna



Amanita virosa

c- sindromul phaloidian este provocat în majoritatea cazurilor de *Amanita phalloides* precum şi de alte specii din genul Amanita *(A. verna şi A. virosa). O* serie de ciuperci din genurile Lepiota şi Galerina provoacă un sindrom toxic asemănător sindromului faloidian de unde şi denumirea sa de sindrom para-faloidian.

- Toxinele conţinute de Amanita phalloides sunt: faloidina, faloina, falacidina, amanitinele (alfa, beta, gamma) şi un principiu hemolitic, falina care datorită inactivării prin separare termică are un rol toxicologic minor.

- Faloidina este cea mai importană toxină ce acţionează rapid (aproximativ o oră) constituind o adevărată otravă celulară determinând tulburări gastrointestinale şi leziuni hepatocitare care constau din alterarea reticulului endoplasmatic, ruptura membranelor lizozonale şi citoliză hepatică.
- Amanitinele, ciclopeptidele produc leziuni hepatocelulare în principal şi simptome gastrointestinale secundar. Dintre cele trei amanitine (alfa, beta, gamma), alfa-amanitina (8 mg/100 g ciuperci proaspete) se fixează atât în ficat cât şi în rinichi, blochează RNA-polimeraza extranucleară şi prin aceasta sinteza de ARN şi a proteinelor este alterată fiind afectată inclusiv sinteza lipoproteinelor citoplasmatice din hepatocite ceea ce determină steatoza hepatică.
- Sub acţiunea amanitinelor primele leziuni apar la nivelul ficatului apoi apar tulburările gastrointestinale şi în final apar afectarea renală şi nervoasă.

Tabloul clinic

- Sindromul faloidian evoluează în trei faze succesive: faza de latenţă, faza de "agresiune" şi faza parenchimatoasă.
- faza de latenţă durează între 6 şi 40 de ore de la ingestia de ciuperci toxice. Uneori, la copil, această fază nu prezintă nici un semn clinic.
- faza de "agresiune" se caracterizează prin:

  - semne de gastroenterită acută cu:greţuri, vărsături (adesea icoercibile), diaree severă (apoasă, gleroasă iar uneori fetidă, hemoragică) însoţită de dureri abdominale (sub formă de crampe sau arsuri epigastrice severe); tulburările gastrointestinale durează 2-5 zile;
  - la 12 - 24 ore de la apriţia tulburărilor gastrointenstinale apare deshidratarea globală cu toate semnele acesteia: sete intensă, astenie, adinamie, crampe musculare, hipotensiune arterială, tahicardie şi în final stare de şoc cu anurie. Ulerior apare hipotermia.
- faza parenchimatoasă apare la 2-5 zile, când după o oarecare tendinţă la ameliorare, se constată accentuarea simptomatologiei anterioare sau apariţia unor semne digestive puţin specifice ca: anorexia, greţurile,vărsăurile şi astenia intensă însoţite de semnele unei hepatite toxice (hepatomegalie de obicei dureroasă, subicter sau icter). Biologic hepatita toxică se caracterizează prin creşterea transaminazelor, bilirubinei, alterarea testelor funcţionale hepatice şi a celor de coagulare. Sindromul de insuficienţă hepatocelulară condiţionează evoluţia: când lipseşte (întâlnindu-se doar hipoprotrombinemie moderată), evoluţia este favorabilă iar când este prezentă, cazurile sunt mortale prin citoliză hpatică masivă urmată de deces. în unele cazuri predomină semnele de tubulonefrită acută determinată atât de toxic cât şi de deshidrarea acută, inclusiv de colpasul hipovolmic. Leziunile renale se pot vindeca dar există şi posibilitatea apriţiei unor sechele (insuficienţa renală cronică).

Diagnostic diferenţial

- - intoxicaţia cu arsenic;
- - intoxicaţia acută cu metale grele (Hb,Pb);
- - salmoneloze supraacute.

Tratament

- Internarea este obligatorie într-o secţie de terapie intensivă; se vor urmări îndeaproape şi ceilalţi suspecţi şi care după un interval de 6 ore de la ingestie prezintă manifestări gastrointestinale instalate acut.
- Spălătura gastrică şi purgativele nu au indicaţie dat fiind debutul tardiv al simptomatologiei, după ce stomacul a fost evacuat complet.
- Se va face reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.
- Se vor combate greţurile şi vărsăturile cu metoclopramidă 0,5 mg/kg.
- Se va căuta întreruperea ciclului enterohepatic al toxinelor folosind o sondă de aspiraţie digestivă la nivelul duodenului menţinută 3 zile pentru a asigura aspirarea digestivă intermitentă la 3-4 ore şi introducerea de cărbune activat din 4 în 4 ore.

Tratamentul hepatitei acute toxice presupune:

- corectarea hipoglicemiei prin glucoza în concentraţie de 10-15 %;

- compensarea tulburărilor de coagulare prin administrare de plasmă proaspătă sau sânge proaspăt, vitamină K;

- administrarea de lactuloză per os pe sondă 2,5-10 ml/24 ore divizată în 3-4 doze la copilul sub 2 ani şi 40-90 ml/24 ore la copilul peste 2 ani pentru prevenirea şi tratamentul hiperamoniemiei;

- neomicină 0,5 - 1 g la fiecare 6 ore pentru a împiedica potenţarea toxinelor faloidiene de către bacteriile intestinale;

- colestiramină per os 240 mg/kg.c/24 ore în 2-3 doze;

- prevenirea hemoragiilor digestice prin inhibitori H2 sau inhibitori de pompă protonică la doze obişnuite;

- hemoperiuzie pe coloană de cărbune activat care aplicată precoce dă rezultate bune.

Edemul cerebral va fi combătut prin:

- oxigen;
- dexametazonă 10 mg/m.p;
- furosemid 1-2 mg/kg.c;
- manitoll0% 1-2 g/kg c.

Nota bene!

-apariţia simptomelor după 6 ore de la ingestia ciupercilor semnifică un prognostic rezervat.

BIBLIOGRAFIE

1. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. Sep 2005;23(5):589-666.
2. Flammer R, Schenk-Jager KM. [Mushroom poisoning--the dark side of mycetism]. *Ther Umsch*. May 2009;66(5):357-64.
3. West PL, Lindgren J, Horowitz BZ. Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review. *J Med Toxicol*. Mar 2009;5(1):32-8.
4. [Guideline] Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. Jun 2005;41(6):1407-32.
5. Barbato MP. Poisoning from accidental ingestion of mushrooms. *Med J Aust*. Jun 21 1993;158(12):842-7.
6. Becker CE, Tong TG, Boerner U, et al. Diagnosis and treatment of Amanita phalloides-type mushroom poisoning: use of thioctic acid. *West J Med*. Aug 1976;125(2):100-9.
7. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins Revisited: Part I. *The Journal of Emergency Medicine*. 2005;28:53-62.
8. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. Dec 2008;46(10):927-1057.
9. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. Nov 2001;96(11):3195-8.
10. Cappell MS, Hassan T. Gastrointestinal and hepatic effects of Amanita phalloides ingestion. *J Clin Gastroenterol*. Oct 1992;15(3):225-8.
11. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med*. Jan 2005;28(1):53-62.
12. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II. *J Emerg Med*. 2005b Feb;28(2):175-83.
13. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:1564-76.
14. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med*. Feb 2005;33(2):419-26.
15. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med*. Feb 2005;33(2):427-36.
16. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. Sep 2005;23(5):589-666.

17. Michelot D, Melendez-Howell LM. Amanita muscaria: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycol Res*. Feb 2003;107(Pt 2):131-46.

18. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. Dec 2008;46(10):927-1057.

19. Benjamin DR. Mushroom poisoning în infants and children: the Amanita pantherina/muscaria group. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(1):13-22.

20. Poisindex managements, mushrooms - muscimol / ibotenic acid. In: Poisindex System [Internet database online] [database online]. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare); February 27, 2009.

21. Benjamin DR. Muscarine poisoning. In: *Mushrooms: Poisons and Panaceas*. New York, NY: WH Freeman; 1995:340-50.

22. Poisindex managements, mushrooms - muscarine / histamine. In: Poisindex System, internet database online [database online]. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare); February 27, 2009.

23. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med*. Jan 2005;28(1):53-62.

24. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II. *J Emerg Med*. Feb 2005;28(2):175-83.

25. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th. New York: McGraw-Hill; 2006:1564-76.

26. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med*. Feb 2005;33(2):419-26.

27. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med*. Feb 2005;33(2):427-36.

28. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena Jr LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol*. 2008;46:927-1057.

29. Pauli JL, Foot CL. Fatal muscarinic syndrome after eating wild mushrooms. *Med J Aust*. Mar 21 2005;182(6):294-5.

30. American Red Cross. Fact Sheet: Carbon Monoxide Poisoning Prevention. Available at http://www.redcross.org/services/disaster/keepsafe/cofacts.html.

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonfatal, unintentional, non--fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2004-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Aug 22 2008;57(33):896-9.

32. Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Dec 21 2007;56(50):1309-12.

33. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jan 21 2005;54(2):36-9.

34. Consumer Product Safety Commission. Carbon Monoxide Detectors Can Save Lives. CPSC Document #5010. Available at http://www.cpsc.gov/cpscpub/pubs/5010.html.

35. Thomassen O, Brattebo G, Rostrup M. Carbon monoxide poisoning while using a small cooking stove în a tent. *Am J Emerg Med*. May 2004;22(3):204-6.

36. Suner S, Partridge R, Sucov A, et al. Non-invasive pulse CO-oximetry screening în the emergency department identifies occult carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med*. May 2008;34(4):441-50.

37. Harris RA, Trudell JR, Mihic SJ. Ethanol's molecular targets. *Sci Signal*. Jul 15 2008;1(28):re7.

38. McKinnon SA, O'rourke KM, Thompson SE, Berumen JH. Alcohol use and abuse by adolescents: the impact of living în a border community. *J Adolesc Health*. Jan 2004;34(1):88-93.

39. Church AS, Witting MD. Laboratory testing în ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med*. Sep-Oct 1997;15(5):687-92.

40. Meropol SB, Moscati RM, Lillis KA, et al. Alcohol-related injuries among adolescents în the emergency department. *Ann Emerg Med*. Aug 1995;26(2):180-6.

41. Miller JW, Naimi TS, Brewer RD, Jones SE. Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics*. Jan 2007;119(1):76-85.

42. Swahn MH, Bossarte RM, Sullivent EE 3rd. Age of alcohol use initiation, suicidal behavior, and peer and dating violence victimization and perpetration among high-risk, seventh-grade adolescents. *Pediatrics*. Feb 2008;121(2):297-305.

43. Elphinstone PE, Kobza Black A, Greaves MW. Alcohol-induced urticaria. *J R Soc Med*. Apr 1985;78(4):340-1.
44. [Guideline] Screening and behavioral counseling interventions în primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med*. Apr 6 2004;140(7):554-6.
45. Bryant S, Singer J. Management of toxic exposure în children. *Emerg Med Clin North Am*. Feb 2003;21(1):101-19.
46. Lawrence DT, Kirk MA. Chemical terrorism attacks: update on antidotes. *Emerg Med Clin North Am*. May 2007;25(2):567-95; abstract xi.
47. Barthold CL, Schier JG. Organic phosphorus compounds--nerve agents. *Crit Care Clin*. Oct 2005;21(4):673-89, v-vi.
48. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning în infants and children [published erratum appears în Pediatrics 1988 May;81(5):683]. *Pediatrics*. Jan 1988;81(1):121-6.
49. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning în young children. *Pediatr Emerg Care*. Apr 1999;15(2):102-3.
50. Lima JS, Reis CA. Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide în Rio de Janeiro. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(6):687-90.
51. Sofer S, Tal A, Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning în early childhood. *Pediatr Emerg Care*. Dec 1989;5(4):222-5.
52. Mortensen ML. Management of acute childhood poisonings caused by selected insecticides and herbicides. *Pediatr Clin North Am*. Apr 1986;33(2):421-45.
53. Burillo-Putze G, Hoffman RS, Howland MA, Duenas-Laita A. Late administration of pralidoxime în organophosphate (fenitrothion) poisoning. *Am J Emerg Med*. Jul 2004;22(4):327-8.
54. De Bleecker JL. The intermediate syndrome în organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(6):683-6.

INTOXICAŢIA CU AMFETAMINE ŞI DERIVAŢI

N. NISTOR

Amfetaminele sunt produse stimulente ale sistemului nervos central, utilizate în terapeutică pentru proprietăţile anorexigene şi vasoconstrictoare, dar şi de manieră ilicită. Această ultimă utilizare este din ce în ce mai frecventă în prezent .

Metilen – dioximetanfetamina (MDHA) cunoscută şi sub denumirea de ectasy are o structură asemănătoare amfetaminei. Ea are o dublă acţiune:

- esenţial psihostimulantă;
- uşor psihodisleptică.

Acest drog numit „recreativ" nu este un afrodiziac, dar utilizarea lui determină o scădere a inhibiţiei sociale cu creşterea senzualităţii şi a nevoilor de contact atât intelectual cât şi fizic, asociat unei diminuări a anxietăţii şi a caracterului defensiv („pilule d'amour", „love drug") .

FARMACODINAMIA AMFETAMINELOR

Mecanismele de acţiune a amfetaminelor sunt complexe. Amfetaminele eliberează în spaţiul sinaptic dopamina stocată atât la nivel citoplasmatic cât şi vezicular. Unul din explicaţiile acestui fenomen este acela că amfetaminele sunt transportate în schimbul dopaminei de către proteinele transportoare corespondente. S-a demonstrat că în aceeaşi manieră, prizarea metamfetaminei (ectasy) şi a derivaţilor este urmată de o eliberare rapidă de serotonină stocată la nivel presinaptic.

Amfetaminele inhibă specific recaptarea aminelor biogene la nivelul membranei presinaptice. Ectasy are o afinitate de zece ori mai mare pentru proteinele de transport a serotoninei decât pentru cele ale noradrenalinei.

Ţinând cont de analogia lor structurală cu aminele biogene şi inhibitorii de monoaminooxidază (MAO), rezultă că amfetaminele inhibă degradarea aminelor biogene prin inhibarea MAO .

FARMACOCINETICA AMFETAMINELOR

Amfetaminele pot fi fumate, prizate, injectate sau consumate pe cale orală. Ele sunt rapid absorbite, nivelul plasmatic maxim fiind atins la 2,5 ore. Timpul de înjumătăţire este între 5-30 de ore, în funcţie de substanţă şi de ph-ul urinar. După metabolizarea hepatică sub acţiunea izoenzimei (CYP) a citocromului P_{450}, sunt eliminate în mare parte pe cale renală.

Tabel I. Durata detectării în salivă, sânge şi urină

Substanţa	***Detectarea în***			
	salivă	**sânge**	**urină**	***păr***
Amfetamine	24 – 48 ore	48 ore	2 – 4 zile	*în funcţie de lungimea părului (până la 6 luni)*
Metanfetamine	24 ore	48 ore	2 – 4 zile	
Ectasy (MDNA)	*24 ore*	*48 ore*	*2 – 4 zile*	

EPIDEMIOLOGIE

La fel ca şi în cazul tuturor produselor ilicite, este dificil de stabilit prevalenţa şi incidenţa intoxicaţiilor cu amfetamine şi derivaţi.

În majoritatea ţărilor din Europa, prevalenţa consumatorilor adolescenţi (până la 18 ani) de amfetamine se situează între 0,5 – 4%, mai crescută la băieţi decât la fete.

Conform Institutului Elveţian de prevenţie a alcoolismului şi a altor toxicomanii, în anul 2007, aproximativ 3% dintre elevii în vârstă de 15-16 ani aveau deja o experienţă cu amfetamine .

Însă în ciuda consumului frecvent al acestor substanţe, intoxicaţiile severe sunt rare. Astfel în anul 1997, în Germania s-au înregistrat 20 de decese asociate amfetaminei (în medie un deces la 4 milioane de persoane). Statistica lui Patel din 2004, arată că în SUA există doar un deces anual prin ectasy la 1,5 milioane de persoane .

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale intoxicaţiilor cu amfetamine sunt în principal consecinţa creşterii neurotransmiţătorilor adrenergiei şi serotominergiei. Deoarece pe piaţă circulă un număr mare de amfetamine, este dificil de a avea informaţii precise asupra fiecăruia dintre ele. Însă din punct de vedere practic, pentru clinician, recunoaşterea tabloului clinic (sindrom toxic simpatomimetic şi serotoninergic) şi diferenţierea de o intoxicaţie cu cocaină sunt esenţiale.

Tabel II. Simptomele clinice ale sindromului toxic simpatomimetic

Manifestări centrale	• *agitaţie* • *delir* • *crize epileptice* • *comă* • *hipertermie* • *midriază cu reacţie la lumină păstrată*
Manifestări periferice	• *tahicardie* • *HTA* • *transpiraţii* • *paloare prin vasoconstricţie periferică* • *rabdomioliză*

Se remarcă sindromul de rabdomioliză care este un sindrom nou descris în toxicologie în ultimii ani. Rabdomioliza este definită ca o distrucţie a fibrelor musculare cu eliberarea constituenţilor celulari în curentul sanguin. Această distrucţie este legată de eliberarea intracitoplasmatică a calciului prin două mecanisme:

- scăderea energiei celulelor musculare care determină o distrucţie a pompei Na / K cu intrarea Na^{+} şi stimularea pompei de Na^{2+} / Ca^{2+} şi eliberarea Ca^{2+};
- alterarea membranei celulelor musculare, care permite trecerea calciului extracelular.

Astfel se iniţiază cascada morţii celulelor musculare. Aceasta implică chiar un risc vital legat de o hiperkaliemie şi/sau insuficienţă renală acută, iar în plan funcţional sunt posibile compresiuni nervoase.

Biologic, diagnosticul de rabdomioliză, este confirmat prin creşterea CPK $\geq$ 5 ori valoarea normală a laboratorului (aproximativ 1000 ui/l).

Complicaţiile renale survin pentru că mioglobina eliberată de celulele musculare distruse, este eliminată renal. Filtrarea începe de la un nivel al mioglobinei $\geq$ 230 mg/l (iar culoarea roşie-maro a urinii este sesizată de la o concentraţie urinară de 1 g/l). în urina cu pH acid (< 5,6), mioglobina este disociată în ferihemat şi globină. Afectarea renală este consecinţa toxicităţii renale directe a ferihematului, obstrucţiei tubulare prin precipitarea mioglobinei şi scăderii filtrării glomerulare.

Pe plan etiologic, rabdomioliza nontraumatică, în afară de intoxicaţia cu amfetamine mai este întâlnită în cele cu colchicină, litiu, teofilină, satine, zidovudină şi ciuperci .

Tabel III.-Diagnosticul diferenţial al sdr. toxic simpatomimetic

Cauze	*Exemple şi comentarii*
Medicamente	- α *- agonişti: fenilefrina, alcaloizii de ergotamină* - β *- agonişti:* β *stimulante inhalate, teofilină* - *simpatomimetrice indirecte: metilfenidet (Ritalin)* - *inhibitori de NAO (ex. maclobemid, linezolid)* - *fenilpropanolamina (anorexigen)* - *hipertermie: sindrom neuroleptic malign*
Droguri	- *cocaina* - *amfetamine: ectasy (MDMA), amifetamina, metamfetamine* - *efedrină (herbal ectasy)* - *penciclidina (drog „de sărbători")*
Urgenţe medicale	- *criza hipertensivă* - *atacul de pauză, schizofrenia acută* - *criza tireotoxică* - *excesul de catecolamine în feocromocitom*
Diverse	- *ingestie de tiramină (în brânză, vin roşu) cu inhibitori de NAO* - *intoxicaţia cu cofeină*

Sindromul serotoninergic este datorat unei creşteri a biodisponibilităţii serotoninei la nivelul fantelor sinaptice.

Tabel IV. Criteriile de diagnostic ale sindromului serotoninergic ale lui Sternbach revizuite de Radomski şi col. în anul 2000

1. Adăugarea (sau creşterea dozei) unui agent serotoninergic la un tratament deja stabilit şi apariţia de minim 4 simptome majore sau de 3 simptome majore însoţite de 2 simptome minore.		
Tipuri de simptome	Simptome majore	*Simptome minore*
Simptome neuropsihice	- confuzie - comă - obnubilare	*- agitaţie şi nervozitate* *- insomnie*
Simptome neurovegetative	- febră - transpiraţii	*- tahicardie* *- tahipnee şi dispnee* *- diaree* *- hipo sau hiper TA*
simptome neuromusculare	- mioclonii - tremurături - frisoane - rigiditate - hiperreflexie	*- incoordonare* *- midriază*
2. Aceste simptome nu trebuie să corespundă unor afecţiuni psihiatrice anterioare administrării unui serotoninergic.		
3. Trebuie exclusă etiologia infecţioasă, metabolică, endocrină		
4. Înaintea apariţiei simptomelor nu a fost iniţiat (sau crescută posologia) un tratament neuroleptic.		

În prezent se consideră că aceste criterii nu caracterizează suficient cazurile critice, încât s-a imaginat un alt algoritm, vizând să uşureze diagnosticul sindromului serotoninergic (fig.1).

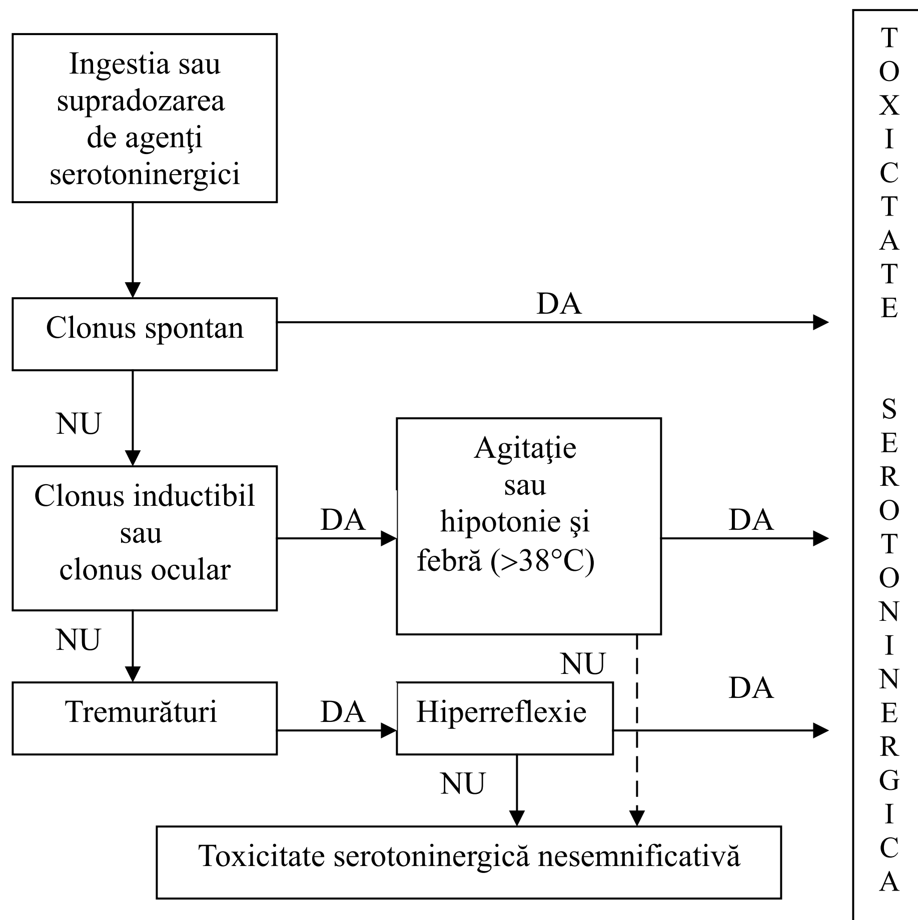


Fig. 1. Criteriile diagnostice de toxicitate serotoninergică ale lui Hunter adaptate de Isbister şi col. în 2007

Diagnosticul diferenţial al sindromului serotoninergic este necesar în general cu afecţiunile susceptibile să antreneze rigiditate şi disfuncţii ale sistemului nervos autonom. Astfel în cadrul sindromului serotoninergic indus de amfetamine se impune a fi excluse :

- sindromul neuroleptic malign;
- reacţiile distonice;
- encefalita;
- tetanosul;
- tireotoxicoza
- sepsisul
- intoxicaţii cu alte substanţe:
  - anticolinergice;
  - cocaină;
  - litiu;
  - inhibitori de monoaminooxidază;
  - salicilaţi;
  - stricnină.

TRATAMENT

Măsurile de decontaminare în aceste intoxicaţii au rol secundar. În cazul ingestiei acute cu doze mari (în scop de suicid), dacă pacientul se prezintă în 1-2 ore şi căile aeriene sunt libere, se poate administra o doză unică de 1g/kg de cărbune activat .

Obiectivele prioritare în faţa unei intoxicaţii cu amfetamine constau în combaterea:

- hipertermiei;
- delirului;
- agitaţiei.

În cazul de eşec al răspunsului la beuzodiazepine şi mijloacelor fizice antitermice se impune intubaţia li administrarea de miorelaxante.

Antitermicele clasice (paracetamol) au efect mai slab decât dantrolenul.

Neurolepticele de tipul butirofenonclor (droperidol sau haloperidol) au fost utilizate pentru a atenua starea de excitaţie psihomotorie, dar indicaţia lor rămâne controversată.

Criza hipertensivă se tratează cu nitroglicerină transdermic sau i.v., antagonişti de calciu (Nifedipin) sau α_1-blocant (fentolamină).

Trebuie corectată rapid o hiponatremie simptomatică (edem cerebral acut) într-o unitate de terapie intensivă.

Tabel V. Opţiuni terapeutice în intoxicaţia cu amfetamine

Simptome	Tratament	*Comentarii*
Agitaţie, delir	Lorazepam sau Diazepam	*Adaptarea dozei în funcţie de răspuns*
Hipertermie	Plasarea într-un spaţiu rece, aport lichidian (cu permiterea transpiraţiei)	*În caz de persistenţă a febrei >40 °C: pungă cu gheaţă, băi reci, duş rece, intubaţie, miorelaxare*
Tahicardie ventriculară	Bicarbonat de Na 8,4% în bolus i.v	*Insuficienţă cardiacă: cardioversie în caz de eşec: lidocaină*
Hipertensiune	Diazepam (Valium)	*Alternativă: nifedipin p.o. sau verapamil i.v.*
	Nitroglicerină (ex. Nitroderm sau Perlinganit i.v.)	
	Fentalamină (regitină) i.v. tot la 5 min. apoi în perfuzie în funcţie de răspuns	*Perlinganit:adaptarea dozei în funcţie de răspuns.*
Criza epileptică	Lorazepam i.v. repetat	*Consult neurologic Cercetarea cauzelor secundare*
Hiponatremie	Simptomatică: creşterea Na^+ cu 1-2 mmol/l în cursul primelor 3-4 ore	*Na^+, osmolaritate urinară şi plasmatică → SIADH ?*
	Asimptomatică: dacă pacientul este normo-volemic se reduce aportul de lichide	*Nu se va depăşi o creştere de 10-12 mmol/l în primele 24 de ore*

BIBLIOGRAFIE

1. Ghysel NH: *Amphétamines et dérivés*. In: Toxicologie et pharmacologie medico-legales. Ed.El Sevier 1998.
2. Moore KA: *Amphetamine*. The Clinical Toxicology laboratory, AACC PRESS 2001: 113-125.
3. Bodmer M, NemeeM, Scholer A, Bingisser R: *Les intoxications aux amphétamines: importance pour la médicine d'urgence*. Forum Med. Suisse 2008; 8 (30): 534-538.
4. Donze N, Riand-Voide R: *Amphétamines entactogènes.* Caduces express 2008; 10(2): 1-2.
5. Patel NH, Wright DW, Ratcliff JJ, Miller MA: *Shedding new light on the „safe" club drug: methylenedioxyamethamphectomine (ectasy) – related fatalitie*. Acad. Emerg. Med. 2004; 11: 208-210.
6. Lefebvre L, Tremblay PY: *Le syndrome sérotominergique lors dintoxications aiguës*. Toxicologie Clinique 2008; 24(1): 1-8.
7. Giannoglov GD, Chatzizis IS, Misirli G: Review article. *The syndrome of rhabdomyolisis: pathophysiology and diagnosis*. Eur.J.Intern. Med. 2007; 18: 90-100.
8. Radomski IW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP: *An exploratory approach to the serotonim syndrome: um update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria*. Med. Hypotheses 2000; 55(3): 218-224.
9. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM: *Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment*. Med J. Aust 2007; 187(6): 361-365.
10. Stremski E, Gummin DD: *Amphétamines in: Pediatric Toxicology.* Ericksour TB, Ahreus W (ed). McGraw-Hill 2005.
11. Chereux P, Peuazda A, De Cattemier V et al: *Le syndrome sérotoninergique*. Rev. Med Brux 2002; 23(5): 422-428.

XVI. VALORI NORMALE în PEDIATRIE

INGRITH MIRON, STEFANA MARIA MOISĂ

Albumina: 0-1 ani- 2.0-4.0 g/dL
1 an- adult: 3.5-5.5 g/dL

Amoniac: nou-născut: 90-150 mcg/dL
copii: 40-120 mcg/dL

Amilaza: nou-născut: 0-60 units/L
copil şi adult: 30-110 units/L

Bilirubina conjugata, directa:
nou-născut: <1.5 mg/dL
1 luna- adult: 0-0.5 mg/dL

Bilirubina totala
nou-născut: 2.0-10.0 mg/dL
1 luna-adult:0-1.5 mg/dL

Bilirubina neconjugata, indirecta: 0.6-10.5 mg/dL

Calciu
nou-născut:7.0-12.0 mg/dL
0-2 ani: 8.8-11.2 mg/dL
2 ani-adult: 9.0-11.0 mg/dL

Calciu ionic: 4.4-5.4 mg/dL

CO_2 total: 23-33 mEq/L

Clor: 95-105 mEq/L

Colesterol
nou-născut: 45-170 mg/dL
0-1 ani: 65-175 mg/dL
1-20 ani: 120-230 mg/dL

Creatinina
0-1 ani: ≤0.6 mg/dL
1 luna-adult: 0.5-1.5 mg/dL

Glicemie
nou-născut: 30-90 mg/dL

0-2 ani: 60-105 mg/dL
>2 ani: 70-110 mg/dL

Fer
nou-născut: 110-270 mcg/dL
Sugar: 30-70 mcg/dL
Copil: 55-120 mcg/dL

Acid lactic: 2-20 mg/dL

Plumb: <10 mcg/dL

Lipaza: 20-140 unităţi/L

Magneziu: 1.5-2.5 mEq/L

Osmolaritate ser: 275-296 mOsm/kg

Osmolaritate urina: 50-1400 mOsm/kg

Fosfor:
Nou-născut:4.2-9.0 mg/dL
6 săptămâni- 19 luni: 3.8-6.7 mg/dL
19 luni- 3 ani: 2.9-5.9 mg/dL
3-15 ani: 3.6-5.6 mg/dL
>15 ani: 2.5-5.0 mg/dL

Potasiu
nou-născut: 4.5-7.2 mEq/L
1-3 luni: 4.0-6.2 mEq/L
3 luni-1 an: 3.7-5.6 mEq/L
1-16 ani: 3.5-5.0 mEq/L

Proteine totale
0-2 ani: 4.2-7.4 g/dL
>2 ani: 6.0-8.0 g/dL
Sodiu: 136-145 mEq/L

Trigliceride
Sugari:0-171 mg/dL
Copii: 20-130 mg/dL

Acid uric
Baieti: 3.0-7.0 mg/dL
Fete: 2.0-6.0 mg/dL

ENZIME

TGO
0-2 luni: 8-78 units/L
>2 luni: 8-36 units/L

Fosfataza alcalina
Nou-născut: 60-130 unităţi/L
0-16 ani: 85-400 unităţi/L
>16 ani: 30-115 unităţi/L

TGP
Sugari: 18-74 unităţi/L
Copii: 15-46 unităţi/L
Creatin kinaza
Sugari: 20-200 unităţi/L
Copii: 10-90 unităţi/L

LDH
Nou-născut: 290-501 units/L
1 luna-2 ani: 110-144 units/L
>16 ani: 60-170 unităţi/L

Uree: 10-40 mg/dl

Creatinina: 0,35-1,1 mg/dl

IgA: 0,9-3,2 g/dl

IgD: 0-0,08 g/l

IgE: <0,00025 g/l

IgG: 8-15 g/l

IgM:0,45-1,5 g/l

Proteine totale: 55-80 g/l

Globuline: 20-35 g/l

Alfa1: 2-4 g/l

Alfa2: 5-9 g/l

Beta: 6-11 g/l

Gamma:7-17 g/l

	Arterial	**Capilar**	**Venos**
pH	7.35-7.45	7.35-7.45	7.32-7.42
pCO_2 (mm Hg)	35-45	35-45	38-52

pO_2 (mm Hg)	70-100	60-80	24-48
HCO_3 (mEq/L)	19-25	19-25	19-25
Saturatie O_2 (%)	90-95	90-95	40-70

T_4 (tiroxina)
1-7 zile: 10.1-20.9 mcg/dL
8-14 zile: 9.8-16.6 mcg/dL
1 luna-1 an: 5.5-16.0 mcg/dL
>1 an: 4.0-12.0 mcg/dL

FTI
1-3 zile: 9.3-26.6
1-4 săptămâni: 7.6-20.8
1-4 luni: 7.4-17.9
4-12 luni:5.1-14.5
1-6 ani: 5.7-13.3
>6 ani:4.8-14.0

T_3
Nou-născut: 100-470 ng/dL
1-5 ani: 100-260 ng/dL
5-10 ani: 90-240 ng/dL
10 ani-adult 70-210 ng/dL
T_3 (captare): 35%-45%

TSH
Cordon ombilical:3-22 micro unităţi internaţionale/mL
1-3 zile: <40 micro unităţi internaţionale/mL
3-7 zile:<25 micro unităţi internaţionale/mL
>7 zile: 0-10 micro unităţi internaţionale/mL

Constante hematologice

1-2 wk	12.5-18.5	39-57	3.6-5.5	<17	86-110	28-36	28-38	250-450
1-6 mo	10.0-13.0	29-42	3.1-4.3	<16.5	74-96	25-35	30-36	300-700
7 mo to 2 y	10.5-13.0	33-38	3.7-4.9	<16	70-84	23-30	31-37	250-600
2-5 y	11.5-13.0	34-39	3.9-5.0	<15	75-87	24-30	31-37	250-550
5-8 y	11.5-14.5	35-42	4.0-4.9	<15	77-95	25-33	31-37	250-550
13-18 y	12.0-15.2	36-47	4.5-5.1	<14.5	78-96	25-35	31-37	150-450
Adult male	13.5-16.5	41-50	4.5-5.5	<14.5	80-100	26-34	31-37	150-450
Adult female	12.0-15.0	36-44	4.0-4.9	<14.5	80-100	26-34	31-37	150-450

VSH: 0-20 mm/1h

Fibrinogen: 2,5-4 g/l

TS: 2-4 min

TC:2-4 min

TH: 1-2 min

TQ: 13-15 sec

BIBLIOGRAFIE

1. Stefana Moisa. Teza de Doctorat, 2009:255-263
2. Harrison Principiile Medicinei Interne, Ed. Teora, 2001: 2830-2838
3. http://www.pediatriccareonline.org/pco/ub/view/Pediatric-Drug-Lookup/153930/0/normal_laboratory_values_for_children